

Priprava ternarnih čvrstih disperzija s površinski aktivnom tvari za povećanje topljivosti i brzine oslobađanja djelatne tvari

Murk, Tena

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:014949>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-18**



FKITMCMXIX

Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Tena Murk

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Tena Murk

**PRIPRAVA TERNARNIH ČVRSTIH DISPERZIJA
S POVRŠINSKI AKTIVNOM TVARI
ZA POVEĆANJE TOPLJIVOSTI I BRZINE OSLOBAĐANJA
DJELATNE TVARI**

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada:

izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

prof. dr. sc. Aleksandra Sander

doc. dr. sc. Marin Kovačić

Zagreb, rujan 2022.

Eksperimenti u ovom istraživanju provedeni su u
Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.

Karakterizacija čvrstih disperzija provedena je u
Zavodu za inženjerstvo površina polimernih materijala,
Zavodu za anorgansku kemijsku tehnologiju i nemetale i
Zavodu za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.

Karakterizacija tableta provedena je u
Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu
i tvrtki Dechra Pharmaceuticals PLC Group.

*Zahvaljujem se mentoru, izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku
na izuzetnoj predanosti, pomoći, i vodstvu tijekom izrade ovog rada te na prenesenom znanju.*

*Također, zahvaljujem se asistentici Katarini Sokač, mag. ing. cheming. na pomoći, strpljenju
i trudu tijekom izvedbe eksperimentalnog dijela ovog rada i analize dobivenih rezultata.*

*Ovim putem bih se htjela zahvaliti kolegici Melani Adamić-Golić, univ. bacc. ing. cheming.
na pomoći koju mi je pružila tijekom izvedbe eksperimentalnog dijela ovog rada.*

Hvala obitelji i prijateljima koji su mi bili velika podrška tijekom studiranja.

SAŽETAK

PRIPRAVA TERNARNIH ČVRSTIH DISPERZIJA S POVRŠINSKI AKTIVNOM TVARI ZA POVEĆANJE TOPLJIVOSTI I BRZINE OSLOBAĐANJA DJELATNE TVARI

Lurasidon-hidroklorid je antipsihotik koji se koristi za liječenje shizofrenije i bipolarnog poremećanja. Karakterizira ga slaba topljivost u intestinalnim fluidima, a time i slaba apsorpcija djelatne tvari u organizmu. Povećanje topljivosti lurasidon-hidroklorida, te samim time i bioraspoloživosti lijeka, znači bolje farmakološko djelovanje u liječenju psihičkih bolesti. Stoga, u ovom istraživanju, nastoji se povećati topljivost ove djelatne tvari.

Obećavajući pristup povećanju topljivosti slabo topljivih djelatnih tvari je priprava amorfnih čvrstih disperzija. U ovom radu, ternarne čvrste disperzije hidrofobnog lurasidon-hidroklorida u matrici hidrofilnog amorfnog polimera, poli(vinil-pirolidona) i površinski aktivne tvari, natrijevog dodecil-sulfata pripremaju se u različitim omjerima sušenjem raspršivanjem.

Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su razlikovnom pretražnom kalorimetrijom, rendgenskom difrakcijskom analizom praha i infracrvenom spektroskopijom.

U pripravi tableta promjera 8 mm korištene su čvrste disperzije i granulirane mješavine pomoćnih tvari: manitol, natrijeva kroskarmeloza te mikrokristalna celuloza. Karakterizacija tableta uključivala je ispitivanje ujednačenosti masa te testiranje njihove raspadljivosti.

Profili oslobađanja ukazuju na poboljšanu topljivost i brže oslobađanje djelatne tvari iz tableta koje sadrže ternarne čvrste disperzije u odnosu na one koje sadrže čisti netretirani lurasidon-hidroklorid.

Ključne riječi:

lurasidon-hidroklorid, poboljšanje topljivosti lijeka, čvrsta disperzija, površinski aktivna tvar, sušenje raspršivanjem, tableta, oslobađanje djelatne tvari

ABSTRACT

PREPARATION OF TERNARY SOLID DISPERSIONS WITH SURFACTANT TO ENHANCE SOLUBILITY AND DRUG RELEASE RATE

Lurasidone hydrochloride is an antipsychotic drug used for the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. It is characterized by low solubility in intestinal fluids and thus poor absorption of drug in the organism. Solubility improvement of lurasidone hydrochloride and thus the bioavailability of drug, means its better pharmacological response in the treatment of psychotic disorders. Therefore, in this research, there is an effort to improve the solubility of this drug.

Promising approach for solubility enhancement of poorly soluble drugs is preparation of amorphous solid dispersions. In this research, ternary solid dispersions of hydrophobic lurasidone-hydrochloride in a matrix of hydrophilic amorphous polymer, poly(vinylpyrrolidone) and surfactant, sodium dodecyl sulphate, are to be made, in different ratios, by using spray drying.

Obtained solid dispersions were characterized by differential scanning calorimetry, X-ray powder diffraction analysis and infrared spectroscopy.

Solid dispersions and granulated mixtures of excipients: mannitol, sodium croscarmellose and microcrystalline cellulose were used in the preparation of tablets with 8 mm in diameter. Characterization of tablets involved testing the mass uniformity and its disintegration.

Release profiles indicate improved solubility and faster drug release from tablets containing ternary solid dispersions in comparison to those containing pure untreated lurasidone hydrochloride.

Keywords:

lurasidone hydrochloride, drug solubility improvement, solid dispersion, surfactant, spray drying, tablet, drug release

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	2
3. OPĆI DIO.....	3
3.1. Lijek.....	3
3.2. Topljivost djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima.....	6
3.3. BCS klasifikacija djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima.....	7
3.4. Načini poboljšanja topljivosti djelatne tvari.....	8
3.5. Čvrste disperzije.....	9
3.6. Metode pripreve čvrstih disperzija.....	11
3.6.1. Sušenje raspršivanjem.....	12
3.7. Raspadljive tablete za usta.....	18
3.8. Površinski aktivne tvari u farmaceutskim formulacijama.....	19
3.9. Procesne tehnologije za pripravu raspadljivih tableta za usta.....	22
3.9.1. <i>In-situ</i> granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju.....	22
3.9.2. Tabletiranje.....	24
4. METODIKA.....	25
4.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka.....	25
4.2. Makromolekulna tvar – polimer.....	26
4.3. Površinski aktivna tvar – tenzid.....	26
4.4. Pomoćne tvari – ekscipijenti.....	27
4.5. Provedba ispitivanja.....	27
4.5.1. Priprava otopina.....	29
4.5.2. Sušenje raspršivanjem.....	32
4.5.3. <i>In-situ</i> granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju.....	33
4.5.4. Tabletiranje.....	34
4.6. Karakterizacija čvrstih disperzija.....	35
4.6.1. Razlikovna pretražna kalorimetrija.....	35
4.6.2. Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama.....	36
4.6.3. Rendgenska difrakcijska analiza praha.....	37
4.7. Karakterizacija raspadljivih tableta za usta.....	38
4.7.1. Ujednačenost masa tableta.....	38
4.7.2. Ispitivanje raspadljivosti tableta.....	39

4.7.3.	Sadržaj djelatne tvari u tabletama	40
4.7.4.	Oslobađanje djelatne tvari iz konačnog dozirnog oblika	41
5.	REZULTATI I RASPRAVA.....	43
5.1.	Karakterizacija čvrstih disperzija.....	43
5.1.1.	Podatci toplinske analize tvari – DSC analiza	43
5.1.2.	Podatci spektroskopske analize tvari – FTIR analiza.....	45
5.1.3.	Podatci difrakcijske analize tvari – XRPD analiza	47
5.2.	Karakterizacija tableta za usta	49
5.2.1.	Ujednačenost masa tableta.....	49
5.2.2.	Ispitivanje raspadljivosti tableta.....	50
5.2.3.	Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tabletama.....	51
5.2.4.	Profili oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta.....	55
6.	ZAKLJUČAK.....	57
7.	LITERATURA	58
8.	POPIS SIMBOLA I AKRONIMA.....	60

1. UVOD

Lurasidon-hidroklorid (LRS HCl) djelatna je tvar koja se primjenjuje u liječenju psihičkih poremećaja, odnosno shizofrenije i bipolarnosti. Karakterizira ga niska topljivost u vodenom mediju i zbog toga slaba apsorpcija u organizmu, što u konačnici rezultira lošom bioraspoloživosti lijeka. Primjenjuje se u obliku konvencionalnih tableta *Latuda*[®].

Topljivost djelatne tvari, u ovom istraživanju, nastoji se povećati pripravom ternarnih čvrstih disperzija i fizikalnih mješavina s hidrofilnom polimernom matricom, poli(vinil-pirolidonom) i površinski aktivnom tvari, natrijevim dodecil-sulfatom. Čvrste disperzije pripravljaju se procesnom tehnologijom sušenja raspršivanjem, a fizikalne mješavine pripravljaju se u tarioniku s tučkom. Primjenom površinski aktivne tvari, natrijevog dodecil-sulfata, odnosno pripravom čvrstih disperzija treće generacije, očekuje se poboljšano vlaženje sustava i posljedično brže oslobađanje djelatne tvari iz tablete, odnosno veća topljivost djelatne tvari.

Tako pripravljene fizikalne mješavine i čvrste disperzije karakterizirat će se metodama analize koje potencijalno mogu ukazati i objasniti pomak u topljivosti djelatne tvari. U karakterizaciji koristit će se metode analize koje mogu ukazati na dobru odnosno lošu pripravu disperzija odnosno na stupanj dispergiranosti i analitičke tehnike kojima se mogu detektirati potencijalne interakcije između djelatne tvari i polimerne matrice u slučaju izvrsne dispergiranosti. To su: toplinska metoda analize (razlikovna pretražna kalorimetrija), spektroskopska metoda analize (infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama) i difrakcijska metoda analize (rendgenska difrakcijska analiza praha).

Pripravljene disperzije i mješavine koristit će se u pripravi konačnog dozirnog oblika djelatne tvari, tableta za usta. Dobivene tablete analizirat će se metodama karakterizacije karakterističnim za ovakav tip tableta. *In vitro* ispitivanjima testirat će se topljivost djelatne tvari te utvrditi profili njezina oslobađanja iz tableta.

Očekuju se tablete s povećanom topljivosti djelatne tvari koje će doprinijeti boljoj apsorpciji lurasidon-hidroklorida u organizmu i na taj način biti pogodnije u ovakvom dozirnom obliku za liječenje poremećaja bipolarnosti i shizofrenije.

2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Pripravom čvrstih disperzija u hidrofilnom polimeru moguće je povećati topljivost i brzinu oslobađanja djelatne tvari i potencijalno doprinijeti njenoj boljoj apsorpciji u organizmu.

Površinski aktivne tvari mogu značajno doprinijeti topljivosti i osigurati brže oslobađanje djelatne tvari iz konačnog dozirnog oblika.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Pripraviti ternarne disperzije lurasidon-hidroklorida (LRS HCl) u čvrstom amorfnom polimeru poli(vinil-pirolidonu) (PVP) s površinski aktivnom tvari natrijevim dodecil-sulfatom (SDS).

Pripraviti tablete za usta s povećanom topljivosti djelatne tvari i bržim oslobađanjem lurasidon-hidroklorida iz konačnog dozirnog oblika te objasniti utjecaj tenzida na svojstva lijeka.

3. OPĆI DIO

3.1. Lijek

Lijek (eng. *Drug Product*) je svaka tvar ili kombinacija tvari sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi ili svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili za postavljanje medicinske dijagnoze. Lijek se sastoji od djelatne tvari i pomoćnih tvari. Djelatna tvar (eng. *Active Pharmaceutical Ingredient; API*) je tvar ili smjesa tvari namijenjena za proizvodnju lijeka koja postaje djelatni sastojak lijeka s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze. Pomoćna tvar (eng. *Excipient*) je sastojak lijeka koji nije djelatna tvar, ali pospješuje djelovanje lijeka.¹ U tablici 3.1. prikazana je podjela pomoćnih tvari i njihova uloga u formulacijama lijekova.

Tablica 3.1. Pregled pomoćnih tvari i njihova uloga u formulacijama lijeka.²

GRUPACIJA	ULOGA	POMOĆNA TVAR
Mazivo sredstvo (<i>lubricant</i>)	Sprječavanje neželjenog lijepljenja mješavine partikulativne tvari za elemente procesne jedinice	Magnezijev stearat Natrijev stearil fumarat Talk
Punilo (<i>filler/diluents/bulk-up agent</i>)	Osiguravanje dostatne voluminoznosti matrice tablete	Saharoza Mikrokristalna celuloza Manitol Laktoza monohidrat
Sredstvo za poboljšanje tecivosti (<i>glidant</i>)	Poboljšanje tecivosti/reoloških svojstava mješavine za tabletiranje	Koloidalni silicij dioksid
Sredstvo za raspadanje (<i>disintegrant</i>)	Doprinosu učinkovitom raspadanju matrice tablete	Umreženi poli(vinil-pirolidon) Natrijev glikolat Gelatinirani škrob
Stabilizator (<i>stabiliser</i>)	Doprinosu stabilnosti aktivne tvari djelujući na sadržane ravnoteže	Natrijev karbonat
Vezivo (<i>binder</i>)	Doprinosu vezivanju jedinici u matricama tablete	Poli(vinil-pirolidon)(PVP) Gelatinirani škrob Poli(etilen-glikol) (PEG)

Način dostave lijeka u organizam ovisi o vrsti i mjestu bolesti, stanju bolesnika i terapijskom učinku. Dozirni oblici lijeka predstavljaju put dostave lijeka u organizam. Dije se u sedam osnovnih skupina:

- Parenteralni dozirni oblici (eng. *Parenteral dosage forms*)
- Dozirni oblici za inhalaciju (eng. *Inhalation dosage forms*)
- Oftalmološki dozirni oblici (eng. *Ophthalmic dosage forms*)
- Nazalni dozirni oblici (eng. *Nasal dosage forms*)
- Transdermalni dozirni oblici (eng. *Transdermal dosage forms*)
- Supozitorni dozirni oblici (eng. *Suppository dosage forms*)
- Oralni dozirni oblici (eng. *Oral dosage forms*)¹

Parenteralni dozirni oblici unose se u organizam pomoću injekcija, a najčešći putevi dostave su: intravenozno (u venu), intramuskularno (u mišić), intradermalno (u kožu) i subkutano (pod kožu). Dozirni oblici za inhalaciju u organizam se unose u obliku različitih inhalatora. Koriste se za liječenje različitih plućnih oboljenja. Oftalmološki dozirni oblici koriste se za liječenje različitih očnih poremećaja i bolesti, a put dostave im je kroz oči kapanjem ili mazanjem. Nazalni dozirni oblici unose se u organizam udisanjem različitih kapi i sprejeva kroz nosnu šupljinu, najčešće se koriste za ublažavanje dišnih tegoba, npr. začepljenje nosne šupljine. Transdermalni dozirni oblici unose se u organizam preko kože i djeluju lokalno, odnosno samo na područje na koje su nanoseni. Supozitorni dozirni oblici unose se u vaginu, rektum ili mokraćnu cijev u kojima se otapaju i ublažavaju tegobe.^{2,3}

Oralni dozirni oblici predstavljaju posljednju skupinu lijekova obzirom na put dostave u organizam. Njihova primjena je enteralna, započinje u usnoj šupljini, otkuda djelatna tvar prolazi dalje kroz gastrointestinalni trakt ljudskog organizma. Primjena im je univerzalna, koriste se za liječenje velikog broja različitih bolesti i poremećaja.³ Na slici 3.1. (a), b), c), d), e) i f)), prikazani su pojedinačni dozirni oblici lijekova.

U kategoriju oralnih dozirnih oblika ubrajaju se i lijekovi za bukalnu i sublingvalnu primjenu. Kod bukalne primjene, lijek se primjenjuje između sluznice usne šupljine i desni. Sublingvalna primjena podrazumijeva stavljanje lijeka ispod jezika gdje se on otapa i resorbira.³



a) parenteralni



b) inhalacijski



c) oftalmološki



d) nazalni



e) transdermalni



f) oralni

Slika 3.1. Dozirni oblici lijekova.

3.2. Topljivost djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima

Topljivost je fenomen otapanja čvrste, tekuće ili plinovite kemijske supstance u čvrstoj, tekućoj ili plinovitoj fazi da bi se dobio homogeni sustav otapala i otopljene supstance.⁴ Pojam topljivosti može se definirati kvantitativno i kvalitativno. S kvantitativnog stajališta, topljivost je definirana kao maksimalna koncentracija otopljene supstance u zasićenoj otopini pri određenoj temperaturi. Kvalitativno se topljivost definira kao međudjelovanje dvije ili više supstanci koje oblikuju homogenu molekularnu disperziju.⁵ Topljivost je važan parametar za postizanje željene koncentracije lijeka u sistemske cirkulaciji čovjeka. Glavni problem u razvoju novih formulacija je loša topljivost u vodi. Više od 40 % novih kemijskih entiteta (eng. *New Chemical Entities; NCEs*) proizvedenih u farmaceutskoj industriji nije topljivo u vodi.⁴

Oralna primjena je najčešće korišten način dostave lijeka u organizam zbog jednostavnosti primjene, fleksibilnosti u dizajnu dozirnog oblika i isplativosti.⁴ Međutim, najveći izazov u dizajnu oralnih dozirnih oblika jest njihova slaba bioraspoloživost. Bioraspoloživost je udio date doze lijeka koji dopijeva u sistemske cirkulaciju i dostupan je za djelovanje. Bioraspoloživost ovisi o nekoliko čimbenika, uključujući, topljivost u vodenom mediju, propusnost kroz crijevnu membranu, brzinu otapanja i prolaznost kroz metabolizam. Najčešći uzroci slabe bioraspoloživosti pripisuju se niskoj topljivosti i niskoj propusnosti. Bioraspoloživost lijeka je bolja što je bolja topljivost u vodenom mediju i permeabilnost.⁶

3.3. BCS klasifikacija djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima

Biofarmaceutski sustav klasifikacije lijekova (eng. *Biopharmaceutics Classification System; BCS*) je općepriznati znanstveni okvir koji omogućuje podjelu djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima. Djelatne tvari su podijeljene u četiri skupine s obzirom na njihovu topljivost u vodenom mediju i propusnost (permeabilnost) kroz crijevnu membranu. BCS klasifikacija prikazana je slikom 3.2.. Djelatne tvari prve skupine imaju visoku topljivost u vodenom mediju i visoku propusnost kroz crijevnu membranu. U drugoj skupini nalaze se djelatne tvari koje imaju nisku topljivost i visoku propusnost kroz crijevnu membranu. Treća skupina obuhvaća djelatne tvari visoke topljivosti u vodenom mediju i niske propusnosti kroz crijevnu membranu, a četvrta skupina djelatne tvari koje imaju nisku topljivost i nisku propusnost. Djelatna tvar smatra se visoko topljivom ukoliko se najveća doza djelatne tvari otapa u 250 mL ili manje vodenog medija u pH području 1-7,5 pri 37 °C. Djelatna tvar se smatra visoko propusnom kada je opseg apsorpcije kod ljudi 90 % ili veći.⁷



Slika 3.2. Biofarmaceutski sustav klasifikacije lijekova.

3.4. Načini poboljšanja topljivosti djelatne tvari

Načini poboljšanja topljivosti djelatnih tvari dijele se na tri skupine: fizikalni, kemijski i ostali načini. Fizikalni načini poboljšanja topljivosti uključuju smanjenje veličine čestica djelatne tvari (mikronizacija i nanonizacija), modifikaciju kristalnog stanja polimera, disperziju djelatne tvari u nosaču poput eutektičkih smjesa ili čvrstih disperzija i kriogene tehnike. Kemijski načini poboljšanja topljivosti uključuju promjenu pH vrijednosti, korištenje pufera, kompleksiranje i stvaranje soli. Ostali načini su korištenje superkritičnih fluida, korištenje površinski aktivnih tvari i solubilizatora.⁴

Pravilan odabir načina poboljšanja topljivosti djelatne tvari rezultirat će dobrom oralnom bioraspoloživosti lijeka, smanjenjem učestalosti doziranja i boljom suradnjom pacijenta u kombinaciji sa niskim troškovima proizvodnje. Odabir adekvatnog načina ovisi o karakteristikama lijeka: topljivost, kemijska priroda, fizikalna priroda, mjesto apsorpcije, farmakokinetičko ponašanje i poštivanje maksimalnih dnevnih doza djelatne i pomoćnih tvari.⁴

3.5. Čvrste disperzije

Čvrste disperzije smatraju se jednim od najuspješnijih načina za poboljšanje topljivosti djelatnih tvari. Pojam čvrsta disperzija definira se kao disperzija jedna ili više hidrofobnih djelatnih tvari koje su bolje ili lošije raspodijeljene u hidrofilnom nosaču. Djelatna tvar u čvrstim disperzijama može biti raspodijeljena u obliku odvojenih molekula, amorfni ili kristalnih čestica, a nosač može biti kristalnog ili amornog faznog sastava.⁸

Glavne značajke čvrstih disperzija su:^{8,9}

- Priprava čvrstih disperzija rezultira smanjenjem veličine čestica čime se stvara velika specifična površina što dovodi do povećanja brzine oslobađanja djelatne tvari, a time i do poboljšanja bioraspoloživosti lijeka.
- Čvrste disperzije mogu sadržavati hidrofilne nosače koji imaju sposobnost vezanja vode čime se povećava mogućnost vlaženja čestica djelatne tvari, a time i svojstvo topljivosti.
- Čestice u čvrstim disperzijama imaju veći stupanj poroznosti što također dovodi do povećanja brzine oslobađanja djelatne tvari.
- Djelatne tvari su u čvrstim disperzijama prezasićene otopine u amornom stanju za koje se smatra da su metastabilni polimorfni oblik.

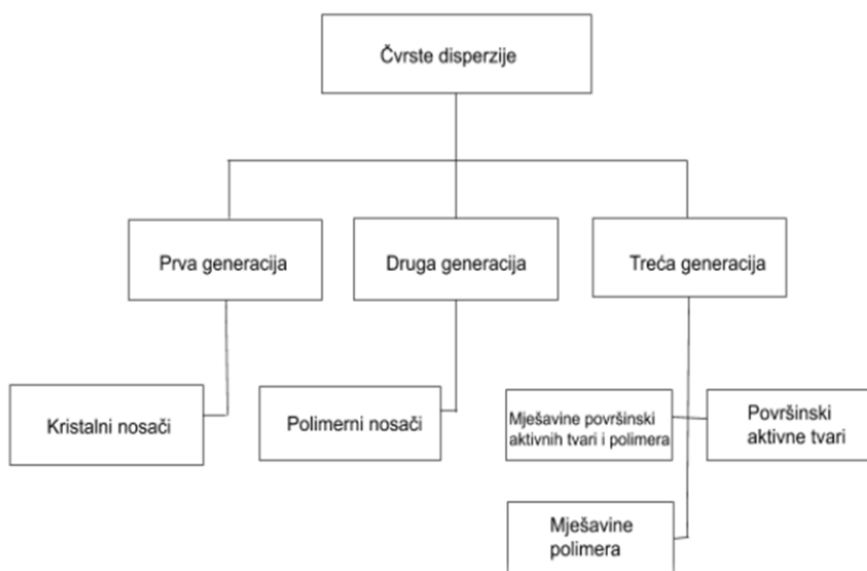
Unatoč prednostima čvrstih disperzija, one se uglavnom ne koriste u komercijalnim proizvodima zbog problema kristalizacije komponenata iz amornog stanja, tijekom obrade (mehanički stres) ili tijekom skladištenja (temperatura i vlaga). Vlaga može povećati pokretljivost lijeka i potaknuti njegovu kristalizaciju te na taj način ugroziti stabilnost.⁹

Čvrste disperzije mogu se podijeliti na čvrste disperzije prve generacije (eng. *First generation solid dispersions*), čvrste disperzije druge generacije (eng. *Second generation solid dispersions*) i čvrste disperzije treće generacije (eng. *Third generation solid dispersions*). Podjela čvrstih disperzija prikazana je na slici 3.3. Prvi opis čvrstih disperzija dali su Sekiguchi i Obi 1961. godine. Uočili su da eutektičke smjese djelatnih tvari i nosača poboljšavaju brzinu oslobađanja djelatne tvari, a posljedično i njegovu bioraspoloživost. Opisane su čvrste disperzije djelatnih tvari sulfatiazola i kloramfenikola i uree kao nosača koji je dobro topljiv u vodi. Pripremljene čvrste disperzije pokazale su brže oslobađanje djelatne tvari i veću bioraspoloživost za razliku od konvencionalnih formulacija spomenutih djelatnih tvari. Glavni razlozi poboljšanja bioraspoloživosti bili su smanjena veličina čestica i poboljšano vlaženje u čvrstim disperzijama. Par godina kasnije, Levy i Kaning proizveli su čvrste disperzije koje su sadržavale manitol kao nosač. Čvrste disperzije prve generacije pripremane su koristeći

kristalične nosače kao što su urea i šećeri. Nisu se pokazale zadovoljavajućima zbog nastanka termodinamički stabilnijih kristalnih čvrstih disperzija koje nisu otpuštale djelatnu tvar dovoljno brzo kao amorfne čvrste disperzije.^{9,10}

Čvrste disperzije druge generacije sadrže amorfne nosače umjesto kristaličnih. U ovakvim sustavima su djelatne tvari molekularno dispergirane u nepravilnom rasporedu unutar amornog nosača koji je najčešće polimer. Amorfne čvrste disperzije brže se otapaju budući da nije potrebno utrošiti energiju za razaranje kristalne rešetke pri procesu otapanja. Koriste se sintetički i prirodni polimeri, a najčešće upotrebljavani sintetički polimeri su poli(vinil-pirolidon) (PVP) i poli(etilen-glikol) (PEG). Amorfne čvrste disperzije mogu se klasificirati s obzirom na molekularne interakcije djelatne tvari i nosača na: čvrste otopine, čvrste suspenzije i smjesu čvrstih otopina i čvrstih suspenzija. Kod amornih čvrstih otopina djelatna tvar i polimer su potpuno pomiješani i međusobno su povezani molekularnim interakcijama kao što su vodikove veze. Čvrste suspenzije nastaju kada djelatna tvar ima ograničenu topljivost u nosaču. Suspenzija je sastavljena od dvije faze i nije homogena na molekularnoj razini, za razliku od otopine.^{9,10}

Čvrste disperzije treće generacije koriste površinski aktivne nosače ili smjesu amornog polimera i tenzida kao nosača. Uključivanje tenzida u formulaciju koja sadrži polimerni nosač, pomaže u sprječavanju taloženja i aglomeracije taloga u mnogo veće hidrofobne čestice.⁹



Slika 3.3. Podjela čvrstih disperzija.

3.6. Metode priprave čvrstih disperzija

Čvrste disperzije pripravljaju se metodama taljenja (eng. *Melting methods*) i metodama uklanjanja otapala (eng. *Solvent methods*) (tablica 3.2.). U metodi taljenja dolazi do taljenja djelatne tvari unutar nosača nakon čega se nastala otopina miješa i hladi te se dobivena krutina usitnjavanjem pretvara u prah. Nedostaci metode taljenja su moguća razgradnja djelatnih tvari uslijed visokih temperatura prilikom taljenja te nepotpuna mješljivost djelatne tvari i nosača.^{9,10} Metode uklanjanja otapala temelje se na otapanju djelatne tvari i nosača u pogodnom, hlapljivom otapalu koje se isparava prilikom čega nastaje čvrsta disperzija. Prednost metode isparavanja otapala je upotreba otapala koja imaju niske temperature vrelišta, zbog čega ne postoji opasnost od razgradnje termolabilnih djelatnih tvari. Najčešće se primjenjuju sušenje raspršivanjem (eng. *Spray drying*) i liofilizacija, odnosno sušenje smrzavanjem (eng. *Freeze drying*) kod kojih se otapalo vrlo brzo uklanja. Proces sušenja raspršivanjem odvija se na način da se otopina djelatne tvari i nosača raspršuje i suši u struji vrućeg plina, što rezultira nakupljanjem osušenih sferičnih čestica u sabirnoj posudi. Liofilizacija se odvija na način da se otopina djelatne tvari i nosača zamrzne te se otapalo uklanja sublimacijom uz snižen tlak.⁹

Tablica 3.2. Procesi priprave čvrstih disperzija.⁹

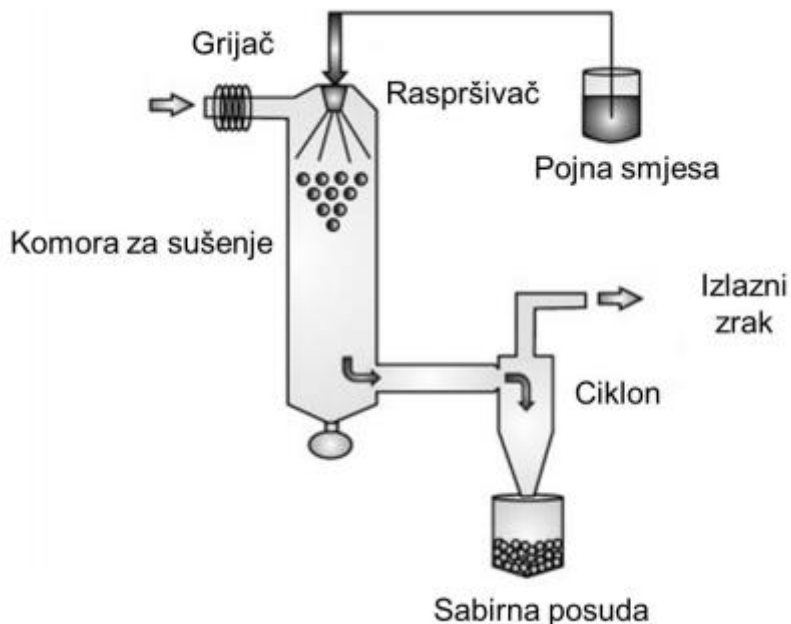
Metoda priprave	Proces
Metode taljenja	Kalupljenje kompresijom
	Ekstruzija taljenjem
	Granuliranje taljenjem
	<i>In-situ</i> granuliranje
Metode uklanjanja otapala	Ekstruzija/sferonizacija
	Vakuum sušenje
	Liofilizacija
	Proces superkritičnih fluida
	Sušenje raspršivanjem
Mehanokemija	
Elektroispredanje	

3.6.1. Sušenje raspršivanjem

Sušenje raspršivanjem jedna je od najčešće korištenih tehnika pripreve čvrstih disperzija. Podrazumijeva otapanje djelatne tvari i nosača u pogodnom otapalu te raspršivanje otopine u struji vrućeg plina i nakupljanje sferičnih čestica u sabirnoj posudi.⁹ Najčešći plin koji se koristi za sušenje jest zrak. Prednosti korištenja tehnike sušenja raspršivanjem su: kratko vrijeme zadržavanja tvari u uvjetima povišene temperature, što znači da je tehnika primjenjiva i za termolabilne tvari; dobivaju se čvrste disperzije kontrolirane veličine i oblika čestica te sadržaja vlage; tehnika je pogodna za sušenje zapaljivih, eksplozivnih, korozivnih i toksičnih materijala. Nedostaci uključuju visoke instalacijske troškove i nisku toplinsku djelotvornost.¹¹

Uređaj za sušenje raspršivanjem sastoji se od sljedećih komponenata (slika 3.4.):^{12,13}

- Pumpa – dovodi pojnu smjesu u raspršivač
- Raspršivač – raspršuje pojnu smjesu u kapljice
- Grijač – zagrijava zrak na ulazu u komoru za sušenje
- Komora za sušenje – kapljice pojne smjese dolaze u kontakt s vrućim zrakom i suše se
- Ciklon – odvaja osušene čestice od plina



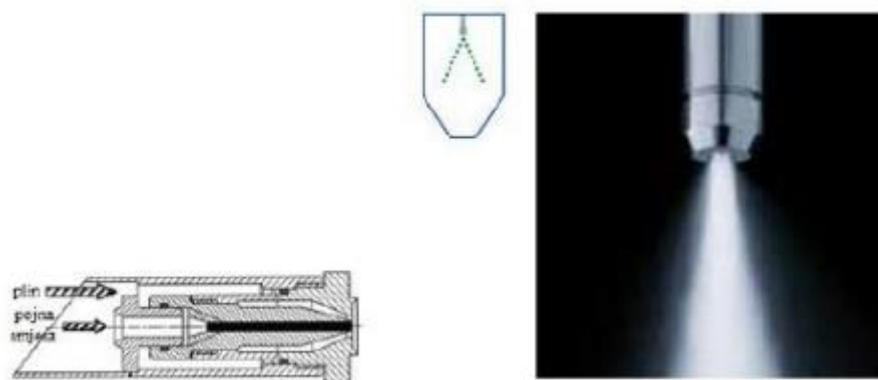
Slika 3.4. Shematski prikaz sušenja raspršivanjem.¹²

Pojna smjesa se pomoću peristaltičke pumpe dovodi do raspršivača koji se nalazi na vrhu komore za sušenje. Zrak koji se koristi za sušenje se zagrijava i uvodi na vrhu komore za sušenje. Raspršivač raspršuje pojnu smjesu u kapljice koje se suše u struji vrućeg zraka. Kapljevina pri tome isparava i snižava temperaturu u komori. Osušene čestice padaju na dno gdje ih zrak povlači u ciklon. U ciklonu se odvija separacija zraka i čvrstih čestica, pri čemu zrak izlazi na vrhu ciklona, a čvrste čestice se skupljaju u sabirnoj posudi na dnu ciklona. U ciklonu nije uvijek moguće ukloniti sve čvrste čestice pa se zrak nakon izlaska iz ciklona filtrira pri čemu preostali dio čvrstih čestica ostaje na filteru. Mehanizam sušenja raspršivanjem podijeljen je u četiri faze:¹²

- Raspršivanje pojne smjese
- Kontakt kapi s vrućim zrakom
- Isparavanje vlage
- Odvajanje čestica

3.6.1.1. Raspršivanje pojne smjese

Raspršivanje pojne smjese najvažniji je korak u procesu sušenja raspršivanjem. Uvjetuje energiju potrebnu za sušenje te određuje oblik, veličinu i raspodjelu veličina kapljica, o čemu ovisi veličina izlaznih čestica. Pojna smjesa se u raspršivač dovodi pomoću pumpe. S obzirom na energiju koju raspršivač koristi, razlikuju se rotacijski, tlačni, vibracijski i dvofluidni raspršivač. U ovom istraživanju korišten je dvofluidni raspršivač (slika 3.5.).



Slika 3.5. Dvofluidni raspršivač

Dvofluidni raspršivač koristi komprimirani zrak kako bi raspršio pojnu smjesu. Radi na način da velikom brzinom izlazi iz dizne i spaja se s pojnom smjesom i tako ju raspršuje u

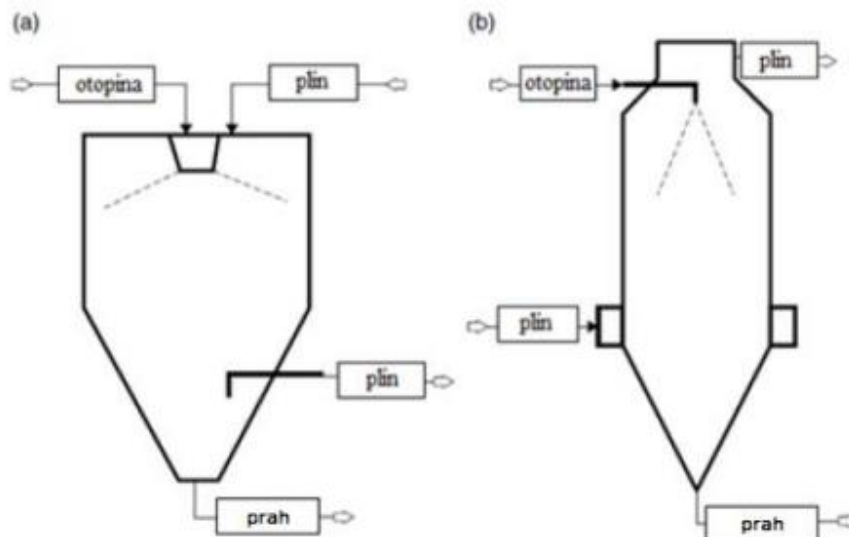
kapljice. Veličina kapljica ovisi o protoku komprimiranog zraka i pojne smjese te o viskoznosti pojne smjese. Prednosti i nedostaci dvofluidnog raspršivača prikazani su u tablici 3.3.^{12,13}

Tablica 3.3. Prednosti i nedostaci dvofluidnog raspršivača.

Prednosti	Nedostaci
Jednostavna izvedba i održavanje	Nemogućnost kontrole
Niski troškovi održavanja	Mogućnost začepjenja dizne
Sušenje toplinski osjetljivih materijala	Upotreba komprimiranog plina dovodi do povećanja radnih troškova
Rezultat su fine i homogene čestice	
Sterilni uvjeti rada	

3.6.1.2. Kontakt kapi s vrućim zrakom

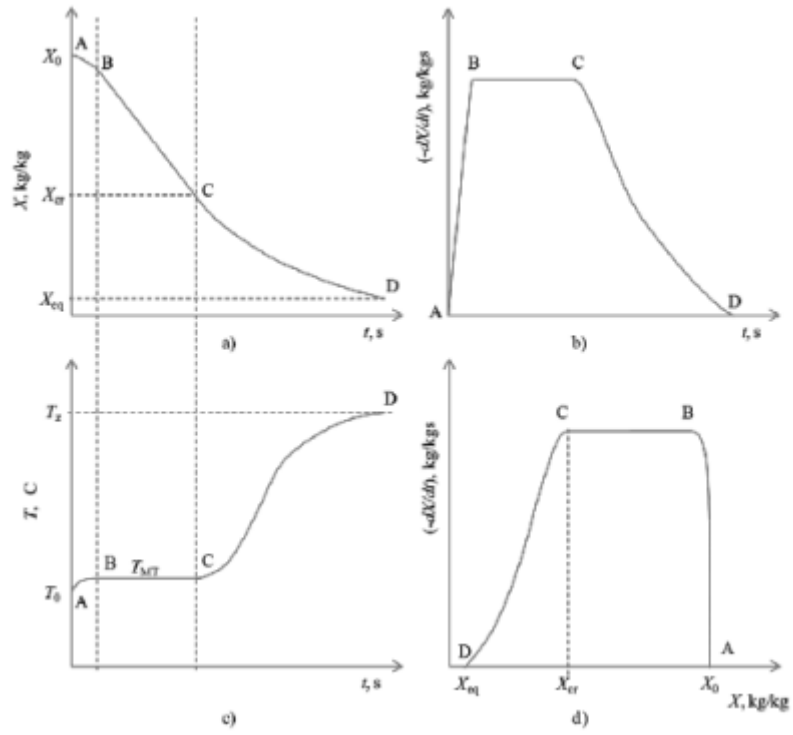
Nakon raspršivanja pojne smjese u kapljice, kapljice je potrebno dovesti u kontakt s vrućim zrakom. Kontakt s vrućim zrakom moguć je istostrujno i protustrujno. Istostrujni kontakt kapljica i vrućeg zraka ostvaruje se kada prolaze kroz komoru u istom smjeru (slika 3.6.). Istostrujni kontakt je pogodan za toplinski osjetljive materijale. Plin na ulazu u komoru ima najvišu temperaturu, međutim i pojna smjesa sadrži najviše vlage pa je toplina predana kapljicama zapravo latentna toplina isparavanja, a temperatura materijala ostaje niska. Vrijeme kontakta vrućeg zraka i kapljica je nekoliko sekundi, prilikom čega se kapljice osuše, a temperatura zraka opada. Protustrujni kontakt ostvaruje se kad se vrući zrak i kapljice pojne smjese uvode na suprotnim stranama komore za sušenje. Kapljice ulaze na vrhu, a vrući zrak na dnu kolone (slika 3.6.). Temperatura materijala je na izlazu iz komore veća nego temperatura zraka i približno je jednaka temperaturi zraka na ulazu u komoru. Ovakav kontakt kapljica s vrućim zrakom nije pogodan za toplinski osjetljive materijale.^{12,13} U ovom istraživanju korištena je izvedba istostrujnog kontakta kapljica i vrućeg zraka.



Slika 3.6. Izvedbe komore za sušenje a) istostrujni kontakt i b) protustrujni kontakt.

3.6.1.3. Isparavanje vlage

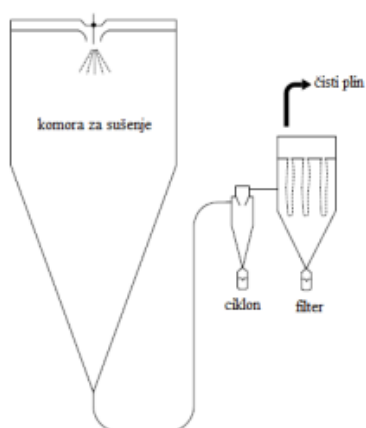
Prilikom sušenja kapljica razlikuje se period konstantne brzine sušenja i period padajuće brzine sušenja. Kinetičke krivulje sušenja prikazane su na slici 3.7. Početak zagrijavanja, tj. period stabilizacije (A-B) karakterizira minimalno isparavanje otapala s površine dok temperatura površine ne dosegne vrijednost temperature koju plin oko kapljice postigne kad je zasićen otapalom s kapljice (temperatura mokrog termometra). Površina kapljice je i dalje zasićena vlagom koja jednoliko isparava s površine. Tada se radi o periodu konstantne brzine isparavanja (B-C) te se površina kapljice smanjuje uslijed isparavanja otapala. Taj period traje dok god je brzina kojom se vlaga dovodi iz unutrašnjosti do površine materijala dovoljno velika da je cijela površina materijala prekrivena vlagom. Brzina sušenja je pod kontrolom vanjskih uvjeta, odnosno otpora prijenosu količine gibanja, topline i tvari na strani zraka. Isparavanje se nastavlja, smanjuje se koncentracija otapala na površini kapljice i na njoj se stvara ovojnica. Uslijed nezasićenosti kapljice otapalom, dolazi do kretanja otapala iz unutrašnjosti materijala prema površini – difuzijski ili kapilarno te je to kontrolirajući mehanizam kinetike sušenja, a sušenje se odvija padajućom brzinom (C-D). Sušenje traje do postizanja ravnoteže (D).^{12,13}



Slika 3.7. Kinetičke krivulje sušenja.

3.6.1.4. Odvajanje čestica

Posljednja faza procesa sušenja raspršivanjem je odvajanje suhih čestica od struje zagrijanog zraka (slika 3.8.). U tu svrhu najčešće se upotrebljavaju cikloni koji koriste centrifugalnu silu za razdvajanje. Cikloni se sastoje od dva dijela, gornjeg, cilindričnog te donjeg, konusnog dijela. Struja plina zajedno sa suhim česticama tangencijalno ulazi u gornji dio ciklona i putuje prema dolje tvoreći vanjski vrtlog. Centrifugalna sila djeluje na čestice i odvaja ih od plina. Čestice se prikupljaju u sabirnoj posudi koja je pričvršćena za dno ciklona, a plin se odvodi na filter pomoću kojega se uklanjaju eventualno zaostale čvrste čestice. Potpuno čisti plin se ispušta u atmosferu ili ponovno odvodi u raspršivač ukoliko se radi o zatvorenom toku procesa.^{12,13}



Slika 3.8. Proces odvajanju suhih čestica.

3.7. Raspaljive tablete za usta

Prema Europskoj farmakopeji (*European Pharmacopoeia, Ph. Eur.*), raspaljive tablete za usta (eng. *Orally Disintegrating Tablet; ODTs*) definirane su kao čvrsti dozirni oblici lijeka koji se vrlo brzo (unutar 3 minute) raspadaju u usnoj šupljini bez primjene vode.¹⁴ Ciljana populacija za korištenje raspaljivih tableta za usta su ljudi starije životne dobi koji imaju veći rizik od gušenja, adolescenti, žrtve srčanih i moždanih udara, teško bolesni pacijenti vezani uz krevet, pacijenti koji boluju od poremećaja disfagije (otežano gutanje), fagofobije (strah od gutanja) i pnigofobije (strah od gušenja) te psihijatrijski pacijenti koji boluju od shizofrenije ili bipolarnog poremećaja. Glavne prednosti raspaljivih tableta za usta su povećana bioraspoloživost i brža apsorpcija lijeka, dobra kemijska stabilnost, učinkovito prikrivanje okusa, nije potrebna upotreba vode te navedena pogodnost za ciljane grupe ljudi.¹⁵

Idealna raspaljiva tableta za usta trebala bi zadovoljiti sljedeće kriterije:

- Ne zahtijeva vodu za oralnu primjenu
- Raspada se u usnoj šupljini unutar 3 minute
- Omogućuje visoke doze djelatne tvari u tableti
- Ugodnog je okusa u ustima
- Otporna je na okolišne uvjete (temperaturu, vlagu)
- Dovoljne je čvrstoće da izdrži zahtjevnost proizvodnog procesa i rukovanje nakon proizvodnje
- Prilagodljiva je postojećim strojevima za preradu i pakiranje.^{16,17}

Za postizanje željenih karakteristika i bržeg raspadanja, raspaljive tablete za usta uključuju sljedeće mehanizme:

- Voda brzo prodire u matricu tablete gdje uzrokuje raspad i otapanje tablete
- Dodatak odgovarajućeg sredstva za raspadanje ili dobro topljivih pomoćnih tvari u matricu tablete
- Ostali mehanizmi poput bubrenja, kemijske reakcije ili kapilarnog djelovanja.¹⁸

Tvari koje se koriste u formulaciji raspaljivih tableta za usta, djelatne i pomoćne tvari, trebaju omogućiti brzi raspad lijeka, što rezultira bržim otapanjem. Najčešće pomoćne tvari koje se nalaze u raspaljivim tabletama za usta su: mazivo sredstvo (eng. *Lubricant*), sredstvo za okus (eng. *Flavouring agent*), sredstvo za raspadanje (eng. *Disintegrant*) i zaslađivač (eng. *Sweetener*).^{15,19}

3.8. Površinski aktivne tvari u farmaceutskim formulacijama

Površinski aktivne tvari ili tenzidi (eng. *Surfactants*) organske su tvari koje se u otopini ili disperziji adsorbiraju na graničnoj površini i smanjuju slobodnu energiju površine.²⁰ Molekule tenzida sastoje se od dva dijela: polarne (hidrofilne, lipofobne) glave koja ima afinitet prema vodi i nepolarnog (hidrofobnog, lipofilnog) repa. Takva struktura molekule naziva se amfifilna struktura. Hidrofilna glava može biti pozitivno ili negativno nabijena, ili neutralna, a hidrofobni rep je razgranati ili nerazgranati ugljikovodični lanac.²¹ U tablici 3.4. prikazane su najčešće polarne grupe u molekulama tenzida.

Tablica 3.4. Najčešće polarne grupe u molekulama tenzida.²¹

Anionski tenzidi	Kationski tenzidi	Neionski tenzidi
Neutralizirane kisele grupe	Neutralizirane bazne grupe	Neionske grupe
<p>— COONa karboksilna</p> <p>— OSO₃Na sulfatna</p> <p>— SO₃Na sulfonska</p> <p>— OPO₃Na₂ fosfatna</p>	<p>— NH₂ HCl primarna amino</p> <p>≡ NH HCl sekundarna</p> <p>≡≡ N HCl tercijarna</p> <p>≡≡≡ N⁺Cl⁻ kvarterna</p> <p>C₆H₅N⁺Cl⁻ piridinska</p>	<p>— O — eterska</p> <p>— OH hidroksilna</p> <p>— CONH — karbonamidna</p> <p>— SO₂NH — sulfonamidna</p> <p>— CH = CH — etilenska</p>

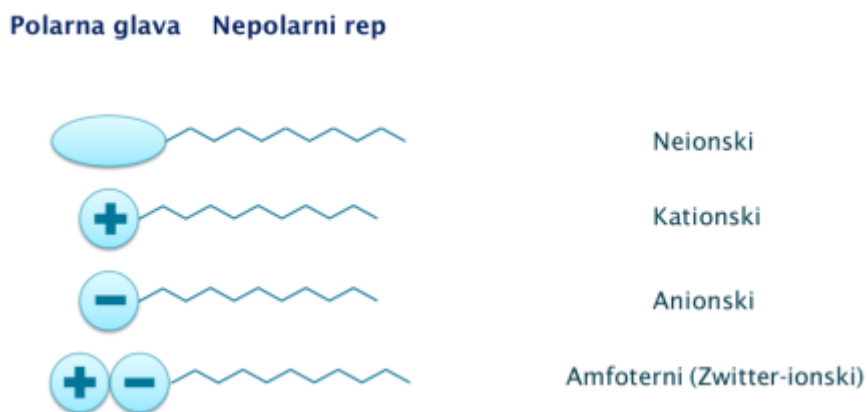
Tenzidi pokazuju dva karakteristična svojstva: adsorpciju i agregaciju (samoudruživanje, micelizacija). Adsorpcija je svojstvo nakupljanja tenzida na granici faza. Tenzidi migriraju prema graničnoj površini tekuće/plinovito i orijentiraju se na način da smanje kontakt između njihovih hidrofobnih grupa i vode. Drugo karakteristično svojstvo tenzida je agregacija, odnosno nakupljanje molekula tenzida u organizirane strukture (micele, dvosloje i tekuće kristale). Tenzidi u otopini mogu postojati kao monomeri, tj. zasebne molekule sve dok ne dosegnu određenu koncentraciju koja se naziva kritična micelizacijska koncentracija (eng. *Critical Micelle Concentration; CMC*). Povećanjem koncentracije tenzida u otopini, smanjuje se prostor na površini na kojoj se nalaze tenzidi te se formiraju micele. U jednoj miceli nalazi se nekoliko desetina do nekoliko stotina molekula tenzida. Molekule tenzida nakupljaju se u masi otopine, na način da su hidrofilne grupe orijentirane prema vodenoj fazi, a hidrofobni repovi su dalje od vode. Ako su monomeri u polarnoj sredini onda će tvoriti sferne, cilindrične

ili lamelarne strukture, ako su u nepolarnoj sredini tvorit će obrnute micelle i obrnutu heksagonalnu fazu. Oblik koji će zauzeti ovisi i o pH vrijednosti i temperaturi.^{20,21,22}

Kritična micelizacijska koncentracija može se odrediti na temelju promjene fizikalnih svojstava tenzida (viskoznost, gustoća, električna provodnost, osmotski tlak) porastom koncentracije. Vrijednost se određuje eksperimentalno, prikazivanjem fizikalnog svojstva kao funkcije koncentracije tenzida i nalaženjem promjene u nagibu. Koncentracija na mjestu nagle promjene nagiba pravca predstavlja kritičnu micelizacijsku koncentraciju.

Jedna od najvažnijih primjena površinski aktivnih tvari koja je u izravnoj vezi s nastajanjem micela jest solubilizacija slabo topljivih tvari u micelama PAT. Solubilizacija je spontano otapanje tvari (tekućine, krutine ili plina) putem reverzibilne interakcije s micelama u otapalu, pri čemu nastaje stabilna izotropna otopina u kojoj je termodinamički aktivitet solubilizirane tvari smanjen. Solubilizacija pronalazi veliku praktičnu primjenu u dizajniranju proizvoda koji sadrže sastojke koji su netopljivi u vodi, kako bi se izbjegla upotreba organskih otapala.²⁰

Tenzidi su na temelju njihovih elektrokemijskih svojstava podijeljeni u četiri skupine: anionski, kationski, amfoterni (Zwitter-ionski) i neionski tenzidi. Anionski tenzidi u vodenoj otopini disociraju na ione, pri čemu hidrofilni dio disocira na negativno nabijene ione, odnosno anione. Anionski tenzidi klasificiraju se prema polarnoj grupi na: sulfonate, sulfate (npr. natrijev dodecil-sulfat), fosfatne estere i karboksilate. Koriste se u različitim sredstvima za čišćenje, u sredstvima za pranje rublja, tekućim detergentima za pranje posuđa i slično. Kationski tenzidi u vodenoj otopini disociraju na ione, pri čemu hidrofilni dio disocira na pozitivno nabijene ione, odnosno katione. Oni nisu primarni tenzidi u detergentima, nego samo poboljšavaju svojstva anionskih tenzida. Koriste se kao omekšivači tkanina i regeneratori za kosu. Amfoterni (Zwitter-ionski) tenzidi ponašaju se kao anionski ili kationski tenzidi ovisno o uvjetima sredine u kojoj se nalaze, odnosno o pH vrijednosti otopine. Kod određene pH vrijednosti istovremeno imaju svojstva anionskih i kationskih tenzida. Ako se nalaze u kiseloj sredini, amfoterni tenzidi prelaze u kationski oblik, a u lužnatoj sredini prelaze u anionski oblik. To su najblaži tenzidi, pa se iz tog razloga koriste u formulacijama proizvoda za osobnu njegu (proizvodi za čišćenje lica, vlažne maramice, pjene za kupanje beba). Molekule neionskih tenzida u vodenim otopinama ne disociraju na ione, njihova topljivost proizlazi iz polarnosti skupina. Najčešće se koriste u sredstvima za pranje i čišćenje i proizvodima za osobnu njegu.²¹



Slika 3.9. Shematski prikaz podjele tenzida na temelju njihovih elektrokemijskih svojstava.

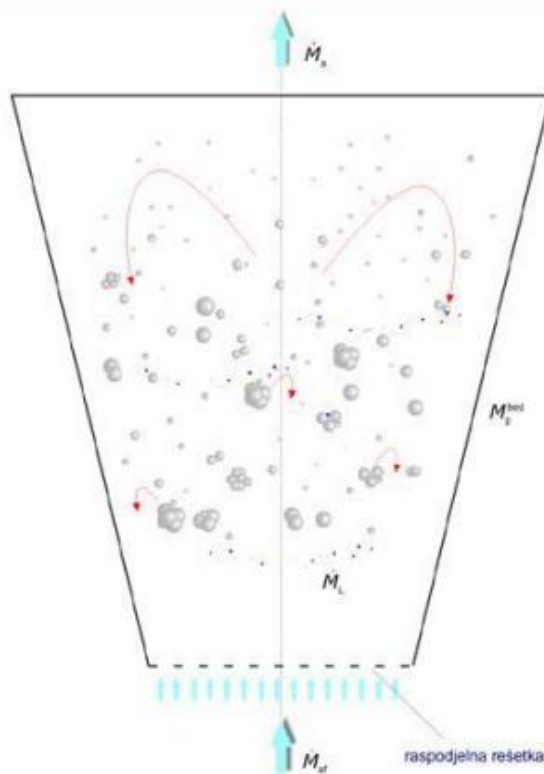
Molekule lijekova su često amfifilne i uglavnom površinski aktivne. Površinska aktivnost ovisi o molekularnoj strukturi, ravnoteži između elektrostatskih, hidrofobnih i van der Waalsovih međudjelovanja, kao i o topljivosti lijeka. Površinski aktivne tvari imaju veliku ulogu u suvremenoj farmaceutskoj biotehnologiji i smatraju se ključnim komponentama u pripremi lijekova zato što imaju pozitivan učinak na vlaženje i topljivost, oslobađanje djelatne tvari, apsorpciju djelatne tvari te posljedično bioraspodjelivost lijeka. Micele kao nosači lijekova imaju nenadmašne prednosti – mogu solubilizirati slabo topljive lijekove i time povećati njihovu bioraspodjelivost te se mogu zadržati u krvotoku dovoljno dugo omogućavajući postupno nakupljanje lijeka na željenom mjestu. Uobičajena veličina micela u farmaceutskim formulacijama iznosi između 10 i 80 nm, optimalna kritična micelizacijska koncentracija trebala bi biti veličine mmola, a kapacitet ugradnje za hidrofobne lijekove između 5 i 25 %.²⁰

3.9. Procesne tehnologije za pripravu raspadljivih tableta za usta

3.9.1. *In-situ* granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju

Granuliranje je proces fizičke pretvorbe praškaste tvari u formulacije konačnog proizvoda ili intermedijera željenih karakteristika. Granuliranjem se poboljšavaju i kontroliraju mnoga svojstva čestica, kao što su: permeabilnost, topivost, atraktivnost, tecivost, nasipna gustoća, kompresivnost i druga svojstva. Granuliranje ima izrazito široku primjenu u metalurgiji, prehrambenoj i farmaceutskoj industriji, u proizvodnji detergenata, keramike, katalizatora, itd. Proces granuliranja prethodi procesu tabletiranja u svrhu osiguravanja željene funkcionalnosti mješavine za tabletiranje. Ovisno o načinu vezivanja čestica postoje dvije vrste granuliranja. Kada su prisutne vrlo sitne (fine) čestice nije potrebno vezivo, već je i samo nasumično kretanje dostatno za rast jedinki zbog njihove kohezivnosti. Među takvim česticama prisutna su isključivo čvrsta premoštenja i radi se o suhom granuliranju. U većini slučajeva, čvrsta premoštenja između čestica nisu dostatna za postizanje željenog učinka (primjetan i održiv rast jedinki) pa je potrebno dodati kapljevito vezivo koje služi za stvaranje kapljevutih premoštenja. U takvom slučaju riječ je o mokrom granuliranju.

Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem (eng. *Fluid-bed melt granulation; FBMG*) tehnika je u kojoj se čestice aglomeriraju upotrebom veziva čije je talište na relativno niskim temperaturama (50 – 80 °C), a postoje dva moguća načina provedbe. Prvi način je raspršivanje rastaljenog veziva na fluidizirane čestice, tzv. *spray-on* tehnika. Drugi način podrazumijeva da se vezivo u čvrstoj formi (kontinuirana faza) i tvar koja se nastoji okrupniti (disperzna faza) dodaju u procesni prostor, zajedno fluidiziraju u struji zraka i zagrijavaju iznad temperature tališta korištenog veziva, tzv. *in-situ* tehnika. U oba slučaja, rastaljeno vezivo djeluje kao kapljevito premoštenje između čestica tvari koja se želi okrupniti, a granule nastaju očvršćivanjem rastaljenog veziva koje hlađenjem prelazi iz kapljevitog u čvrsti oblik. Stohastičko (nasumično) gibanje čestica, ostvareno strujom komprimiranog zraka, osigurava mnogobrojne međusobne sudare jedinki u procesnom prostoru i ono je neophodno za poticanje mehanizma rasta jedinki (slika 3.10.).²³



Slika 3.10. Prikaz procesnog prostora u tehnologiji granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem.

Ovisno o načinu postizanja i održavanja stohastičkog kretanja čestica postoje granuliranje u fluidiziranom sloju, granuliranje prevrtanjem u bubnju i smično granuliranje koje je omogućeno vrtnjom rotirajućeg diska unutar fiksne posude. U ovom istraživanju korištena je tehnika granuliranja u fluidiziranom sloju komprimiranog zraka. Pri dovoljno velikoj brzini strujanja čestice su u stanju vrtloženja, one počinju lebdjeti u sloju i takvo se stanje naziva fluidizacija. Strujanje zraka ili nekog drugog plina kroz nasuti sloj čestica pri granuliranju u fluidiziranom sloju smanjuje prividnu gustoću sloja i povećava prostor između čestica, tj. njihovu poroznost.²³

In-situ granuliranje u fluidiziranom sloju ne zahtijeva upotrebu organskih niti vodenih otapala, odnosno nema opasnosti od zaostajanja otapala u konačnom proizvodu kao ni potrebe za njihovim sakupljanjem i recikliranjem. Odsustvo vode u ovom procesu dovodi do eliminacije faza vlaženja i sušenja, čime je proces energetski povoljniji i kraćeg trajanja, u odnosu na mokro granuliranje s raspršivanjem. Glavni nedostatak granuliranja s taljenjem je nužnost postizanja visokih temperatura unutar procesnog prostora koje mogu uzrokovati degradaciju čestica. Ovakav tip granuliranja prikladan je za pripravu granula koje se koriste u formulacijama s kontroliranom brzinom otpuštanja ili pojačanom brzinom otpuštanja djelatne

tvori. Neka od hidrofilnih veziva koja se koriste u pripravi dozirnih oblika s poboljšanim otpuštanjem su poli(etilen-glikoli) i poloksameri, a hidrofobna veziva, kao što su voskovi, masne kiseline i gliceridi, koriste se za formulacije s dugoročnim oslobađanjem.²³

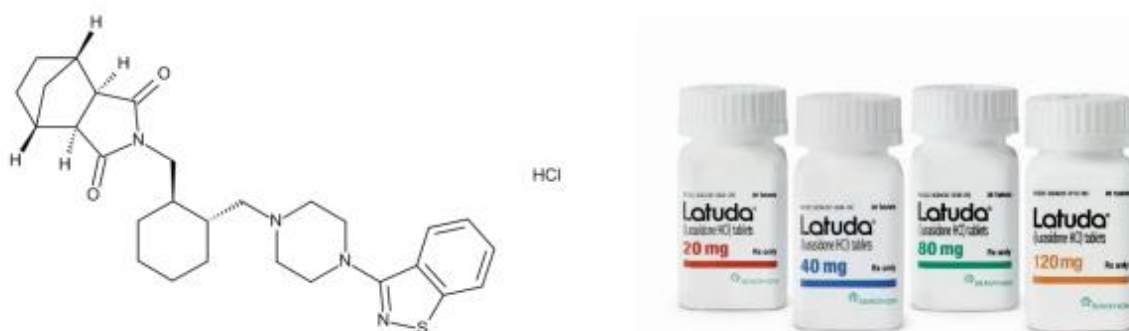
3.9.2. Tabletiranje

Tabletiranje je metoda okrupnjivanja čestica primjenom vanjske sile. Pod opterećenjem dolazi do mehaničkog spajanja čestica, odnosno mehanizma vezivanja čestica u aglomerate. Čvrste čestice stavljaju se u kalup i primjenom sile se kompaktiraju u konačni dozirni oblik, odnosno tabletu. Matricu tablete čine djelatna tvar i pomoćne tvari. Pomoćne tvari u praškastom stanju nisu prikladne za tabletiranje pa ih je prethodno potrebno granulirati.

4. METODIKA

4.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka

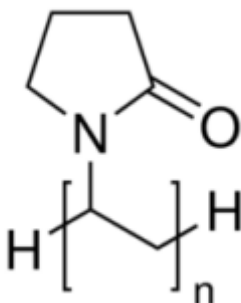
Lurasidon-hidroklorid (eng. *Lurasidone hydrochloride*, LRS HCl) djelatna je tvar koja se koristi u liječenju psihičkih poremećaja, shizofrenije i bipolarnosti. Komercijalni oblik ovog antipsihotika je konvencionalna tableta *Latuda*[®] u dozama od 20, 40, 80 i 120 mg ovisno o potrebama pacijenta, a razvila ga je japanska tvrtka *Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.* Molekulska formula lurasidon-hidroklorida je $C_{28}H_{36}N_4O_2S \cdot HCl$. To je prljavobijeli prašak koji pripada II. skupini Biofarmaceutskog sustava klasifikacije što znači da ga karakteriziraju niska topljivost u vodenom mediju i visoka propusnost kroz crijevnu membranu. Posljedica toga je niska bioraspoloživost djelatne tvari koja iznosi 9-19 %. Djeluje na način da se vezuje na receptore dopamina i serotonina smanjujući njihovu razinu u živčanom sustavu.^{24,25} Na slici 4.1. prikazana je strukturna formula lurasidon-hidroklorida i njegov komercijalni oblik.



Slika 4.1. Strukturna formula lurasidon-hidroklorida i *Latuda*[®] tablete.

4.2. Makromolekulna tvar – polimer

Poli(vinil-pirolidon) (eng. *Poly(vinyl-pyrrolidone)*, PVP) amorfni je polimer bijele do blijedožute boje i nema mirisa. Dobro je topljiv u vodi i etanolu.²⁶ Molekulske mase ovog polimera kreću se u rasponu od 2500 do 3000000. Zbog visokih molekulskih masa mala je mogućnost prolaska kroz gastrointestinalni trakt i stoga ovaj polimer ima mali stupanj toksičnosti. Poli(vinil-pirolidon) je pogodan za pripremu čvrstih disperzija zato što ima sposobnost vezanja vode što omogućava dobro vlaženje djelatne tvari i posljedično njezino brže otpuštanje u organizmu. Temperatura staklastog prijelaza PVP-a kreće se u rasponu od 165-175 °C.²⁷ Na slici 4.2. prikazana je strukturna formula poli(vinil-pirolidona). U ovom istraživanju korišten je poli(vinil-pirolidon) srednje molekulske mase 58 kDa.

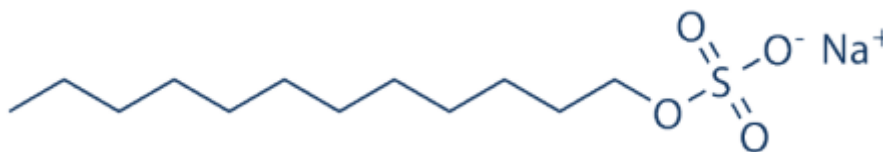


Slika 4.2. Strukturna formula poli(vinil-pirolidona).

4.3. Površinski aktivna tvar – tenzid

Natrijev dodecil-sulfat (eng. *Sodium dodecyl sulfate*, SDS) anionski je tenzid koji se sintetizira reakcijom laurilnog alkohola iz naftnog ili biljnog izvora sa sumpornom kiselinom pri čemu nastaje dodecil-sulfat. Dodecil-sulfat se neutralizira s natrijevim hidroksidom za proizvodnju SDS-a.

Natrijev dodecil-sulfat nehlapljiv je bijeli prah koji je dobro topljiv u vodi (100-150 g L⁻¹ pri sobnoj temperaturi). Često se koristi u kozmetičkim pripravcima i proizvodima za čišćenje zato što se lako razgrađuje na netoksične komponente.²⁸ Amfifilne je prirode, odnosno ima hidrofilnu glavu i hidrofobni rep. Nakupljanjem istovrsnih molekula snižava površinsku napetost čime omogućuje širenje i miješanje tekućine.²⁹ Na slici 4.3. prikazane je strukturna formula natrijevog dodecil-sulfata.



Slika 4.3. Strukturna formula natrijevog dodecil-sulfata.

4.4. Pomoćne tvari – ekscipijenti

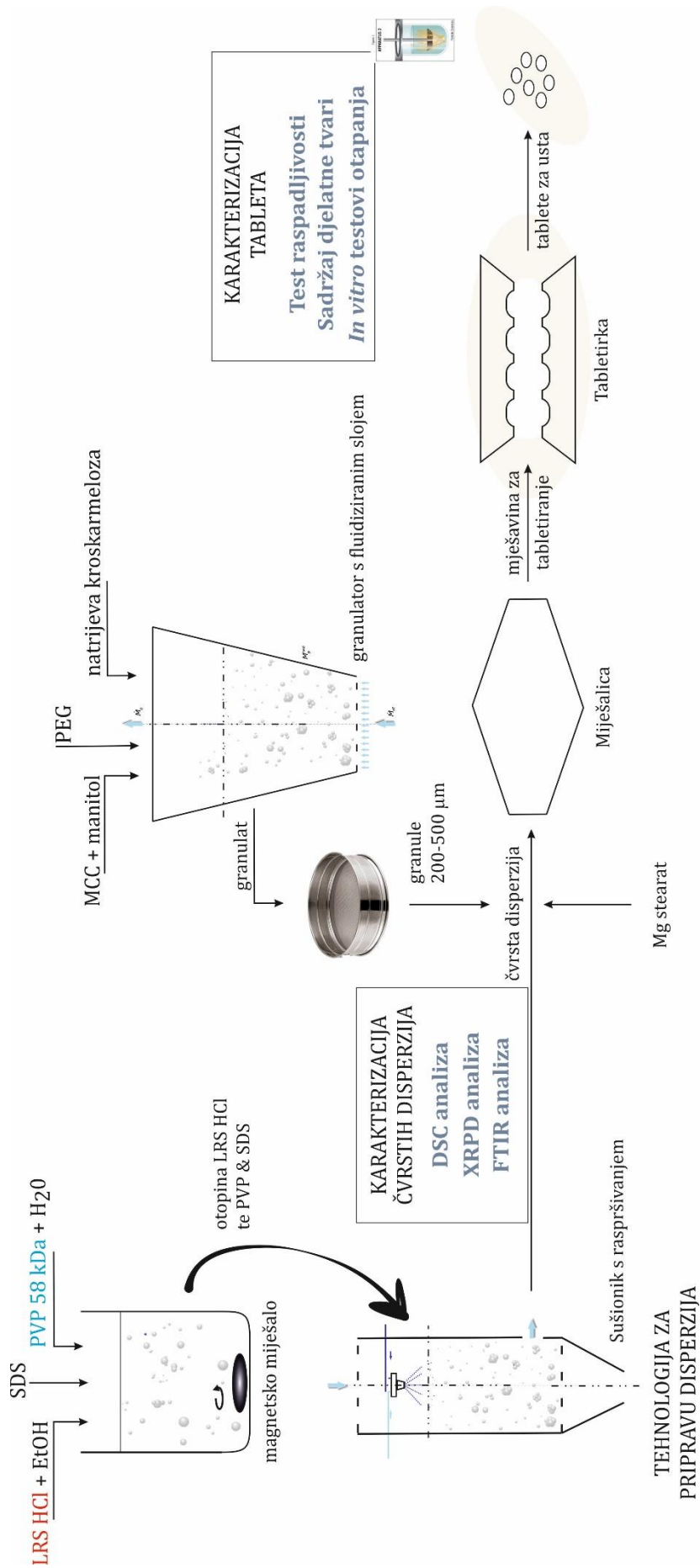
Pomoćne tvari ili ekscipijenti koriste se u formulacijama lijekova za oralnu primjenu. Svaka pomoćna tvar u farmaceutskim formulacijama ima bitan učinak za konačni proizvod. Najčešće pomoćne tvari koje se koriste u farmaceutskim formulacijama prikazane su u tablici 3.1. U tablici 4.1. prikazane su korištene pomoćne tvari i njihova uloga, kao i njihove mase.

Tablica 4.1. Pomoćne tvari korištene u istraživanju.

Grupacija	Granuliranje		Tabletiranje	
	Pomoćna tvar	Masa, g	Pomoćna tvar	Masa, g
Mazivo sredstvo (<i>lubricant</i>)	-	-	Magnezijev stearat	0,1
Punilo (<i>filler</i>)	Manitol	200,0		
	Mikrokristalna celuloza	50,0		
Veživo (<i>binder</i>)	Poli(etilen-glikol) 4 kDa, 90-125 µm	12,5		
Sredstvo za raspadanje (<i>disintegrant</i>)	Natrijeva kroskarmeloza	12,5		

4.5. Provedba ispitivanja

Metodologija istraživanja prikazana je slikom 4.4. Prva faza istraživanja podrazumijeva pripremu i karakterizaciju ternarnih čvrstih disperzija. Druga faza istraživanja podrazumijeva pripremu i karakterizaciju tableta za usta kao konačni dozirni oblik lurasidon hidroklorida.



Slika 4.4. Shematski prikaz metodologije istraživanja.

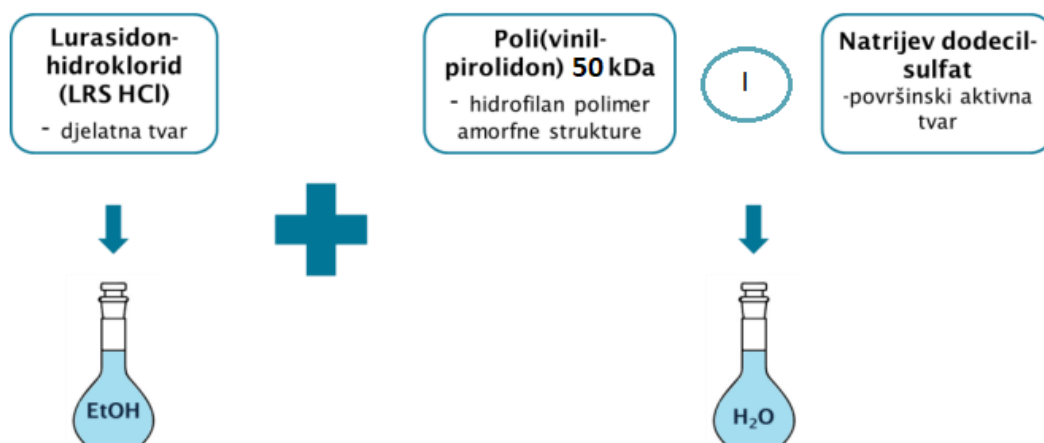
4.5.1. Priprava otopina

Za provedbu ispitivanja pripravljeno je 6 tipova tableta, od kojih su dvije fizikalne mješavine i četiri čvrste disperzije, koje su pomiješane s pomoćnim tvarima za granuliranje koje su prikazane u tablici 4.1. Fizikalne mješavine pripravljene su miješanjem komponenata u tarioniku s tučkom (slika 4.5.).



Slika 4.5. Priprava fizikalnih mješavina miješanjem u tarioniku s tučkom.

Pripravljene su otopine djelatne tvari (LRS HCl), polimera (PVP) i površinski aktivne tvari (SDS) u različitim omjerima. Odabrana su dva omjera LRS HCl-a i PVP-a, 50:50 i 75:25 (tablica 4.3.). Djelatna tvar, polimer i tenzid otapani su u pogodnim otapalima. Poli(vinil-pirolidon) i natrijev dodecil-sulfat su dobro topivi u vodi, dok je lurasidon-hidroklorid dobro topiv u etanolu. Otopine su pripravljene na sljedeći način: prvo su odvagane određene mase LRS HCl-a, PVP-a i SDS-a. LRS HCl pomiješan je s 500 ml 96 %-tnog etanola i miješan je pri temperaturi od oko 60 °C na magnetskoj miješalici do potpunog otapanja. Odvage PVP-a i SDS-a otopljene su, svaka u 250 ml demineralizirane vode. Nakon potpunog otapanja svih komponenti, tri otopine su pomiješane (slika 4.6.).



Slika 4.6. Priprava otopina za dobivanje čvrstih disperzija postupkom sušenja raspršivanjem.

U slučaju dobivanja eksternih ternarnih disperzija, LRS HCl je pomiješan sa 500 ml 96 %-tnog etanola, a PVP sa 500 ml demineralizirane vode. Obje otopine su miješane na magnetskoj miješalici, a otopina LRS HCl-a je dodatno zagrijavana. Određena masa SDS-a dodana je miješanjem u tarioniku.

Tablica 4.2. Objašnjenje akronima uzoraka.

Akronim	Objašnjenje akronima uzorka
LRS HCl	Lurasidon-hidroklorid
TSD 50 I	Interna ternarna čvrsta disperzija omjera djelatne tvari naspram polimera 50:50
TSD 50 E	Eksterna ternarna čvrsta disperzija omjera djelatne tvari naspram polimera 50:50
TSD 75 I	Interna ternarna čvrsta disperzija omjera djelatne tvari naspram polimera 75:25
TSD 75 E	Eksterna ternarna čvrsta disperzija omjera djelatne tvari naspram polimera 75:25
TPM 50	Ternarna fizikalna mješavina omjera djelatne tvari naspram polimera 50:50
TPM 75	Ternarna fizikalna mješavina omjera djelatne tvari naspram polimera 75:25

Tablica 4.3. Maseni omjeri pojedinih komponenata za pripremu fizikalnih mješavina i čvrstih disperzija.

Akronim	Maseni omjer, % (LRS HCl/PVP/SDS)	Masa (LRS HCl), g	Masa (PVP), g	Masa (SDS), g
LRS HCl	100	4,70	-	-
TSD 50 I	45/45/10	4,70	4,70	1,00
TSD 50 E	45/45/10	4,70	4,70	1,00
TSD 75 I	65/21/14	4,70	1,57	1,00
TSD 75 E	65/21/14	4,70	1,57	1,00
TPM 50	45/45/10	4,70	4,70	1,00
TPM 75	65/21/14	4,70	1,57	1,00

4.5.2. Sušenje raspršivanjem

Čvrste disperzije dobivene su u laboratorijskom sušioniku s raspršivanjem BÜCHI Mini Spray-Dryer B-290 s odvlaživačem medija InertLoop B-295. Fotografija korištenog uređaja prikazana je na slici 4.7. Medij za sušenje, odnosno zrak i pojna smjesa uvode se istostrujno, na vrhu kolone za sušenje. Ulazna temperatura zraka iznosila je 140 °C, aspirator je bio postavljen na 100 %, pumpa na 8 %, a tlak za raspršivanje na 50 %. Ovi uvjeti korišteni su na temelju sličnih eksperimenata koji su rezultirali čvrstim disperzijama dobrih svojstava.



Slika 4.7. Fotografija sušionika s raspršivanjem BÜCHI Mini Spray-Dryer B-290.

4.5.3. *In-situ* granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju

Proces granuliranja proveden je u granulatoru s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen SR Njemačka) prikazanom na slici 4.8. Procesni prostor granulatora je konusnog oblika. Kod *in-situ* granuliranja taljenjem, pomoćne tvari i tvari koje se nastoje okrupniti direktno su dodane u granulator.

Pomoćne tvari koje su korištene pri granuliranju su:

- Manitol: 200,0 g (punilo),
- Mikrokristalna celuloza: 50,0 g (punilo),
- Poli(etilen-glikol) 4 kDa, veličinski razred: 90-125 μm : 7,5 g (vezivo) i
- Natrijeva kroskarmeloza: 12,5 g (sredstvo za raspadanje).

U granulatoru je potrebno osigurati željenu temperaturu koja je kontrolirana pomoću temperaturnog osjetila. Fazni prijelaz veziva poli(etilen-glikola) iz čvrstog u kapljevitostan je pri temperaturi od 63 °C, a iz kapljevitog u čvrsto pri temperaturi od 29 °C. Procesni prostor zagrijavan je na 90 °C kako bi se zbog gubitaka topline osigurala dovoljno visoka temperatura za fazni prijelaz veziva. Pri hlađenju se temperatura spuštala do 20 °C. U donjem dijelu konusa nalazi se raspodjelna rešetka koja omogućuje ulaz zraka koji omogućuje ulaz komprimiranog zraka, a u gornjem dijelu konusa se nalazi filter koji onemogućava odlazak čestica van procesnog prostora. Komprimirani zrak služi kao medij za grijanje, odnosno hlađenje, potresivanje filtera i fluidizaciju sloja čvrstoga.

U prvom dijelu procesa granuliranja, pomoćne tvari stavljene su u konus granulatora te su potaknute u stohastičko gibanje fluidizacijom. Zagrijavanjem mase čvrstoga na temperaturu faznog prijelaza čvrsto-kapljevitostan omogućuje se nastanak kapljevitih premoštenja koja su nužna za rast čestica. Nakon toga se čestični sustav hladi na temperaturu faznog prijelaza kapljevitostan-čvrsto prilikom čega dolazi do očvršćivanja kapljevitih premoštenja, odnosno nastanka granula.²³ Iz dobivenog granulata su odvojene granule veličinskog razreda 200-500 μm . Izdvojene granule pomoćnih tvari pomiješane su sa fizikalnim mješavinama i čvrstim disperzijama uzoraka.



Slika 4.8. Fotografija granulatora s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, SR, Njemačka).

4.5.4. Tabletiranje

Proces tabletiranja proveden je pomoću tabletirke TDP-5T, Zhejiang Wisely Machinery Co. Ltd, prikazane na slici 4.9. Prethodno je pripravljen granulat pomoćnih tvari koji se pomiješao s pripravljenim fizikalnim mješavinama i ternarnim čvrstim disperzijama uzoraka. Svakom uzorku dodaje se po 0,1 g magnezijevog stearata kao mazivog sredstva za sprječavanje neželjenog lijepljenja mješavine za tabletirku. Korišten je okrugli žig promjera 8 mm, a ciljana masa tableta iznosila je 200 mg.



Slika 4.9. Fotografija uređaja za tabletiranje TDP-5T (Zhejiang Wisely Machinery Co. Ltd. Zhejiang, Ruian, NR Kina).

4.6. Karakterizacija čvrstih disperzija

Pripravljene fizikalne mješavine i čvrste disperzije karakterizirane su: razlikovnom pretražnom kalorimetrijom, infracrvenom spektroskopijom s Fourierovim transformacijama i rendgenskom difrakcijskom analizom praha.

4.6.1. Razlikovna pretražna kalorimetrija

Razlikovna pretražna kalorimetrija (eng. *Differential Scanning Calorimetry; DSC*) najpopularnija je metoda termičke analize. To je brza i jednostavna metoda, kojom se mogu dobiti detaljne informacije o fizikalnim i kemijskim svojstvima ispitivanih tvari. DSC metoda podrazumijeva mjerenje promjene protoka topline između posudice s uzorkom i referentne posudice kao funkcije vremena i temperature u kontroliranim uvjetima tlaka i inertne atmosfere. DSC instrument mjeri protok topline (dH/dt) koji je potreban da se razlika temperatura između uzorka i referentne posudice svede na nulu. Prilikom prolaska uzorka kroz fazne transformacije, trebat će više (ili manje) topline da uzorak ostane na istoj temperaturi u odnosu na referentnu posudicu. Detektiraju se različiti endotermni i egzotermni prijelazi, kao i prijelazi koji podrazumijevaju promjenu toplinskog kapaciteta.^{30,31}

U ovom istraživanju ispitana su toplinska svojstva dobivenih čvrstih disperzija pomoću diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo 822^e (slika 4.10.). Oko 5 mg uzoraka čvrstih disperzija TSD 50 I, TSD 50 E, TSD 75 I, TSD 75 E i fizikalnih mješavina TPM 50 i TPM 75 vagano je u aluminijske posudice s probušenim poklopcem. Mjerenja su provedena u struji dušika pri protoku od $60 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ te brzinom zagrijavanja uzorka od $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$. Uzorci su podvrgnuti jednom ciklusu zagrijavanja u temperaturnom rasponu od $0 \text{ }^\circ\text{C}$ do $360 \text{ }^\circ\text{C}$.³² Rezultati mjerenja su DSC termogrami koji prikazuju ovisnost signala proporcionalnog razlici dovedene topline između ispitivanog i referentnog uzorka o temperaturi i vremenu. DSC termogrami mogu ukazati na promjenu strukturne faze pojedinog uzorka, odnosno prijelaz u amorfno stanje koje je pogodno za poboljšanje svojstava lijeka.



Slika 4.10. Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo 822^e (Mettler Toledo GmbH, Greifensee, Švicarska).

4.6.2. Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama

Infracrvena spektroskopija (eng. *InfraRed spectroscopy*) instrumentalna je metoda koja se koristi za identifikaciju funkcionalnih skupina prisutnih u molekuli. IR spektar je snimka apsorbiranog svjetla kao funkcija valne duljine. Apsorbira se samo svjetlo čija se frekvencija podudara s frekvencijom vibracija veze u molekuli. To znači da frekvencije radijacije i vibracije moraju biti iste da bi došlo do apsorpcije. Postoje dvije vrste vibracija, rastezanje (eng. *stretching*) kojima odgovaraju veće vrijednosti valnog broja i savijanje (eng. *bending*) kojima odgovaraju manje vrijednosti valnog broja. Rezultat mjerenja jest infracrveni spektar koji prikazuje karakteristične vrpce funkcionalnih skupina u točno unaprijed definiranim područjima valnih brojeva. Na osi apscisa je valni broj (cm^{-1}), a na osi ordinata je intenzitet apsorpcije infracrvene svjetlosti, odnosno apsorbancija (%). Iz spektra se mogu dobiti podaci o posjedovanju karakterističnih skupina ili veza u molekuli, međutim ne mogu se donijeti zaključci o kompletnoj strukturi molekule.³³

FTIR spektroskopija korištena je kako bi se detektirale potencijalne interakcije djelatne tvari, polimera i površinski aktivne tvari. FTIR spektri čistih komponenti i uzoraka snimljeni su pomoću FTIR spektrofotometra Perkin Elmer Spectrum ONE s platinastim detektorom (slika 4.11.) u području valnih brojeva od 4000 do 500 cm^{-1} . Uzorke fizikalnih mješavina i čvrstih disperzija nije bilo potrebno dodatno pripremati, već su izravno postavljeni na podlogu za mjerenje.³²



Slika 4.11. Fotografija infracrvenog spektrofotometra Perkin Elmer Spectrum ONE.

4.6.3. Rendgenska difrakcijska analiza praha

Rendgenska difrakcijska analiza praha (eng. *X-ray powder diffraction; XRPD*) difrakcijska je metoda koja daje informacije o strukturi materijala od kojih je sastavljen uzorak. Metoda je nedestruktivna i relativno jednostavna je za korištenje.³⁴ Rendgensko zračenje je vrsta elektromagnetskog zračenja visokih frekvencija, a valne duljine se kreću od 0,001 do 10 nm.³⁵

Uzorak se stavlja na rotirajući nosač kojemu se konstantno mijenja upadni, tj. difrakcijski kut zračenja. Detektor koji radi na principu ionizacijske komore okreće se oko uzorka, a njegov je položaj zabilježen kao 2θ i prati broj detektiranih X-zraka pri svakom koraku, odnosno kutu 2θ . Intenzitet X-zračenja najčešće se zabilježava kao broj po sekundi (eng. *counts per second*). Dobiveni električni signal se pojačava i šalje na računalo, gdje se kao rezultat analize dobivaju difraktogrami, koji prikazuju intenzitet X-zračenja pri različitim kutovima uzorka. Iz difraktograma se može iščitati koje kristalne faze su prisutne u mješavini, koliki je udio pojedine kristalne faze u mješavini i postoji li u mješavini amorfnu fazu.³⁶

Identifikacija kristalnih faza u uzorcima fizikalnih mješavina i čvrstih disperzija provedena je rendgenskom difrakcijskom analizom praha na uređaju Shimadzu XRD-6000 (slika 4.12.) s Cu- K_{α} zračenjem valne duljine $\lambda = 1,54059 \text{ \AA}$ uz napon od 40 kV i jakost struje 30 mA. Podatci su prikupljeni između 5° i $50^{\circ} 2\theta$ s korakom od $0,02^{\circ}$ i zadržavanjem od 0,6 sekundi po koraku.



Slika 4.12. Fotografija uređaja za rendgensku difrakcijsku analizu praha XRD-6000 (Shimadzu, Kyoto, Japan).

4.7. Karakterizacija raspadljivih tableta za usta

4.7.1. Ujednačenost masa tableta

Masa tablete određena je dimenzijama matrice i volumenom punjenja matrice, uzimajući u obzir pretpostavku ispravnosti procesa tabletiranja. Ujednačenost masa tableta ispitivana je na uzorku od 10 nasumično odabranih tableta na analitičkoj vagi KERN ALJ 220-4NM (slika 4.13.).



Slika 4.13. Fotografija analitičke vage KERN ALJ 220-4NM (KERN, Balingen, SR Njemačka).

4.7.2. Ispitivanje raspadljivosti tableta

Raspadljivost tableta određuje se prema metodi definiranoj farmakopejom (European Pharmacopoeia, 2.9.1. metoda A) prema kojoj se detektira vrijeme potrebno za potpuni raspad oralnog dozirnog oblika. Nastoji se ostvariti njegovo raspadanje unutar 3 minute, u usnoj šupljini bez primjene vode. Koristi se uređaj za ispitivanje raspadljivosti tableta (slika 4.14) koji sadrži 6 otvorenih kiveta. U svaku kivetu dodaje se demineralizirana voda i po jedna tableta (7 tableta ukupno) te se istovremeno određuje njihova raspadljivost. Uzorci se održavaju na temperaturi 37 ± 2 °C, a mjerenje se provodi s 29-32 ciklusa u jednoj minuti.



Slika 4.14. Fotografija uređaja za ispitivanje raspadljivosti tableta ZT 322 (Erweka GmbH, Langen, SR Njemačka).

4.7.3. Sadržaj djelatne tvari u tabletama

Sadržaj djelatne tvari određuje se kako bi se znalo sadrži li pojedina tableta 20 mg djelatne tvari, odnosno lurasidon-hidroklorida. Određivanje sadržaja djelatne tvari u tabletama provedeno je na UV/Vis spektrofotometru Shimadzu UV-1280 koji je prikazan na slici 4.15. na uzorku od deset tableta. Spektrofotometar je instrument koji mjeri količinu svjetla koju uzorak apsorbira. Zraka svjetlosti propušta se kroz uzorak te se mjeri intenzitet svjetlosti koja je došla do detektora. Područje mjerenih valnih duljina je u rasponu od 190 do 1100 nm, a brzina pretrage od 10 do 3600 nm min⁻¹. Iz dobivenih rezultata može se dobiti uvid u strukturu materijala od kojih se uzorak sastoji. Spektrofotometar ima dva izvora zračenja: deuterijsku lampu i lampu s volframovim jodidom, a detektor je izveden sa silicijevim fotodiodama.



Slika 4.15. Fotografija spektrofotometra UV-1280 (Shimadzu, Kyoto, Japan).

LRS HCl ima specifične apsorpcijske maksimume na valnim duljinama 230,0 nm i 315,0 nm. U ovom istraživanju mjerenja su provedena pri $\lambda = 229,8$ nm. Temeljna standardna otopina LRS HCl pripravlja se vaganjem određene mase (10 mg) na analitičkoj vagi i otapanjem te odvage u određenom volumenu metanola. Daljnjim razrjeđivanjem pripravlja se ostale radne standardne otopine koncentracija 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 i 50 mg L⁻¹ radi određivanja baždarnog pravca na osnovu kojeg je u uzorcima tableta određena koncentracija LRS HCl-a. Prije početka mjerenja potrebno je podesiti valnu duljinu uređaja koja odgovara maksimumu apsorpcije LRS HCl-a. Zatim se u obje kivete ulije deionizirana voda i u programu se pokrene automatsko podešavanje nule. Kada je uređaj podešen u jednoj kiveti ostaje demineralizirana voda, a u drugu se ulijeva uzorak. Tableta su usitnjene u tarioniku, te su prenesene u odmjerne tikvice od 50 mL koje su dopunjene metanolom. Sadržaj svake tikvice

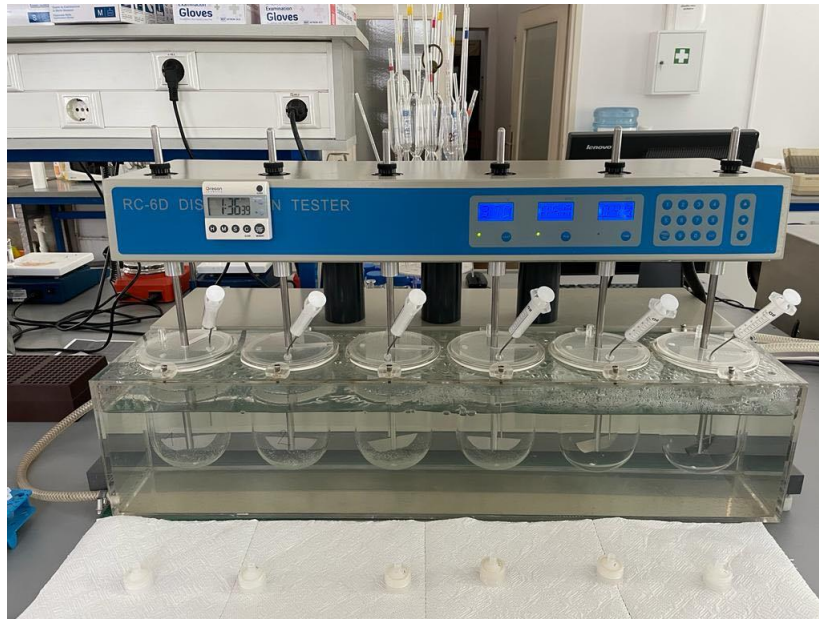
je filtriran pomoću PTFE membranskih filtera s promjerom pora 0,45 µm te razrijeđen deset puta do koncentracije 40 ppm. Apsorbancija LRS HCl-a određena je pri $\lambda = 229,8$ nm te je izračunata njegova koncentracija.

4.7.4. Oslobađanje djelatne tvari iz konačnog dozirnog oblika

Profil oslobađanja djelatne tvari (eng. *Drug release profile*) prikazuje se promjenom koncentracije otopljene djelatne tvari s vremenom $c = f(t)$.

Uvjeti ispitivanja oslobađanja djelatne tvari uključuju prikladnost sastava, volumena i temperature tekućine, način pokretanja sastava, vremenski interval uzimanja uzoraka i metode određivanja sadržaja. Tekućina za ispitivanje mora biti što sličnija fiziološkoj i njezina temperatura bi trebala biti 37 °C. Volumen mora biti takav da se postignu uvjeti osigurane topljivosti lijeka, tj. u njemu ne smije biti postignuta granična koncentracija topljivosti lijeka. Pokretanje sustava nije strogo definirano, ali mora biti takvo da je na svakom mjestu u tekućini zajamčena ista koncentracija oslobođenog lijeka. Intenzitet miješanja također nije strogo definiran, ali mora se prilagoditi peristaltici želuca. Vrijeme se odabire u skladu s osobinama pripravka; vremenski interval uzimanja uzorka mora se prilagoditi tako da se dobije dovoljno podataka za grafički prikaz i matematičku obradu.

Testovi oslobađanja djelatne tvari provedeni su *in vitro* na uređaju Dissolution tester RC-6D, prikazanom na slici 4.16., prema metodi *USP Apparatus II Paddle* u 900 mL McIlvaineova pufera pH 3,8. McIlvaineov pufer sadrži 645 ml 0,1 M limunske kiseline (C₆H₈O₇) i 355 ml, 0,2 M otopine Na₂HPO₄. Ispitivanja su trajala 120 min (uzorci od 3 ml uzimani su u vremenskim intervalima 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 min) pri brzini okretanja lopatica od 50 min⁻¹. Temperatura je održavana konstantnom, a iznosila je 37,5 ± 0,5 °C. Uzorci su filtrirani pomoću PTFE membrana promjera pora 0,45 µm te su analizirani UV/Vis spektrofotometrom pri $\lambda \approx 230,0$ nm. Iz dobivenih vrijednosti apsorbancije izračunate su koncentracije djelatne tvari u određenom vremenu. Programskim dodatkom *DDSolver* analizirani su profili oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta.



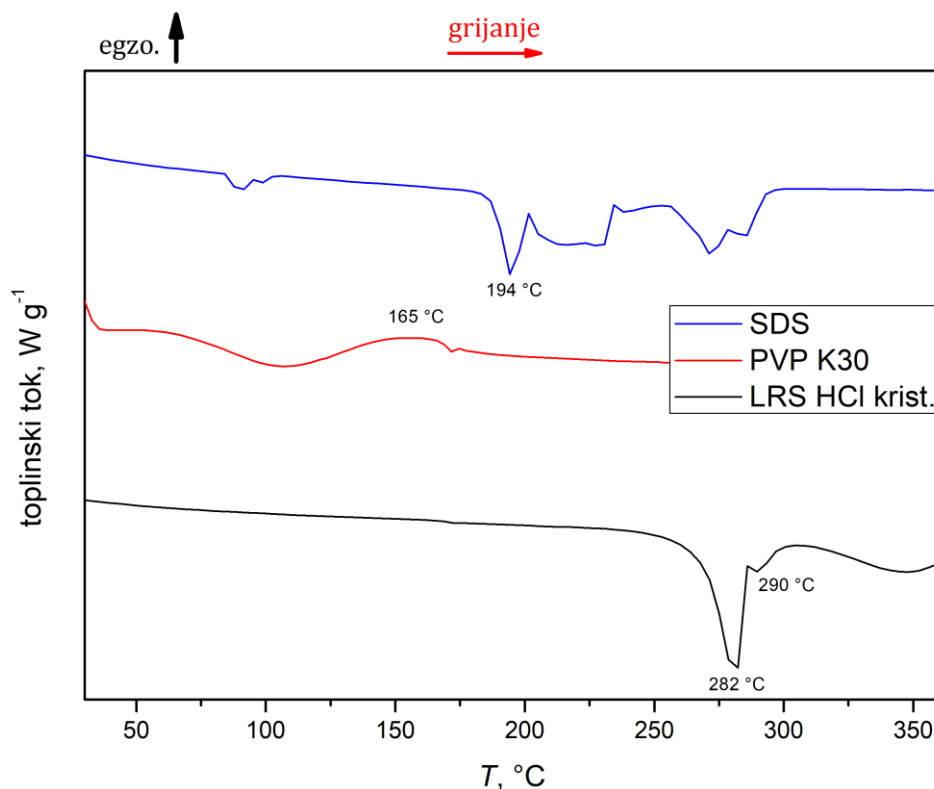
Slika 4.16. Fotografija uređaja za određivanje profila oslobađanja djelatne tvari RC-6D (Zhengzhou Nanbei Instruments, Zhengzhou, NR Kina).

5. REZULTATI I RASPRAVA

5.1. Karakterizacija čvrstih disperzija

5.1.1. Podatci toplinske analize tvari – DSC analiza

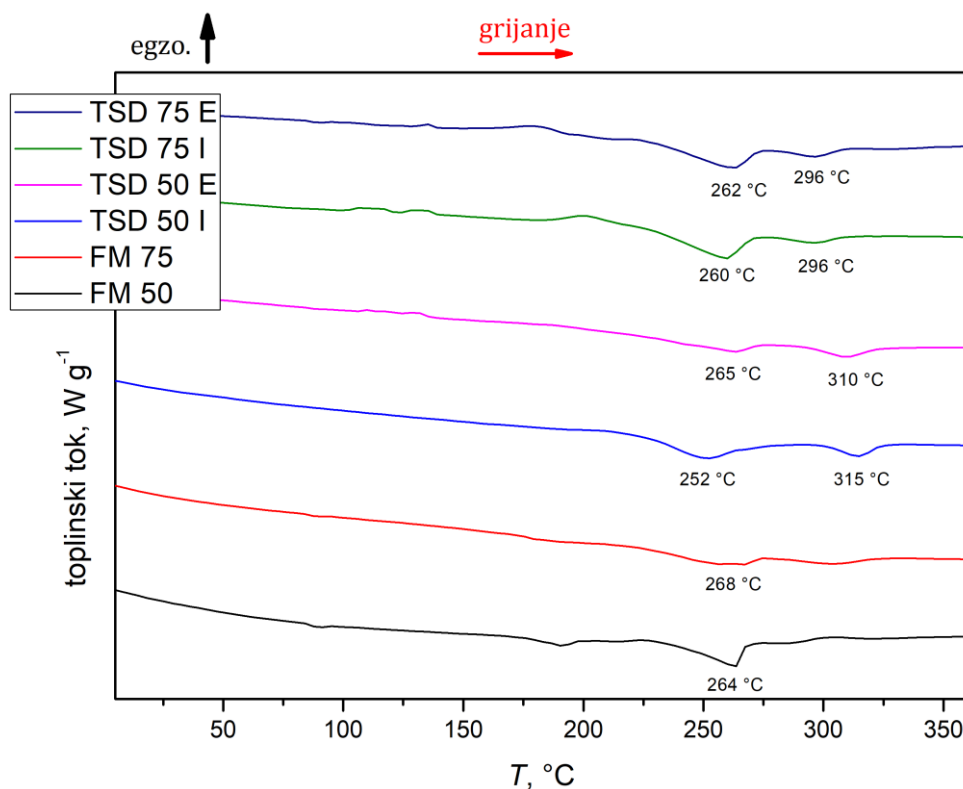
Na slici 5.1. prikazani su DSC termogrami čistih komponenti (lurasidon-hidroklorida, poli(vinil-pirolidona) i natrijevog dodecil-sulfata), a slika 5.2. prikazuje termograme uzoraka čvrstih disperzija i fizikalnih mješavina u prvom ciklusu zagrijavanja.



Slika 5.1. DSC termogrami lurasidon-hidroklorida, poli(vinil-pirolidona) i natrijevog dodecil sulfata.

Na DSC termogramu kristalnog lurasidon-hidroklorida vidljivi su višestruki endotermni prijelazi taljenja u temperaturnom području od 250 °C do 300 °C. Minimumi pri 282 °C i 290 °C odgovaraju temperaturama taljenja lurasidon-hidroklorida. Širok endotermni prijelaz iznad 300 °C označava toplinsku razgradnju djelatne tvari. Na DSC termogramu poli(vinil-pirolidona) vidljiv je širok endotermni prijelaz između 70 °C i 140 °C koji označava dehidraciju polimera, odnosno oslobađanje adsorbirane vlage zagrijavanjem. Pri 165 °C vidljiv je prijelaz koji je karakterističan za temperaturu staklastog prijelaza, odnosno staklište, kojim je potvrđena amorfna struktura polimera. Iz DSC termograma natrijevog dodecil-sulfata,

vidljiv je endotermni minimum pri 194 °C koji označava temperaturu taljenja, kao i minimum pri 218 °C koji označava dekompoziciju natrijevog dodecil-sulfata.



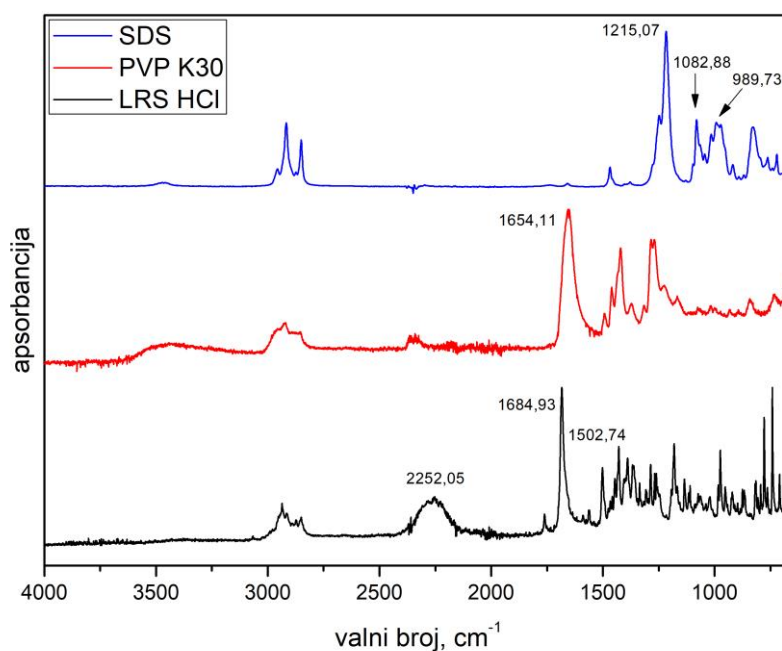
Slika 5.2. DSC termogrami pripremljenih ternarnih čvrstih disperzija i fizikalnih mješavina.

Povećanjem udjela polimera u slučaju čvrstih disperzija dolazi do razdvajanja endotermnih minimuma koji odgovaraju taljenju djelatne tvari. To je moguća posljedica otapanja lurasidon-hidroklorida u polimernom nosaču, koja utječe na svojstva topljivosti samog uzorka. Pomaci na termogramu mogu biti posljedica postojanja potencijalnih interakcija između djelatne tvari i tenzida.

5.1.2. Podatci spektroskopske analize tvari – FTIR analiza

Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama korištena je kako bi se detektirale potencijalne interakcije između djelatne tvari, polimera i tenzida. Ukoliko je prilikom pripreve čvrstih disperzija došlo do interakcija pojedinih komponenata, na FTIR spektru bio bi vidljiv pomak apsorpcijskih vrpca karakterističnih za one funkcionalne skupine koje sudjeluju u interakciji. Moguće su interakcije između karbonilne skupine (C=O) u molekuli djelatne tvari i hidroksilne skupine (-OH) u molekuli polimera. Druga moguća interakcija je između hidroksilne skupine polimera i S=O skupine u tenzidu.

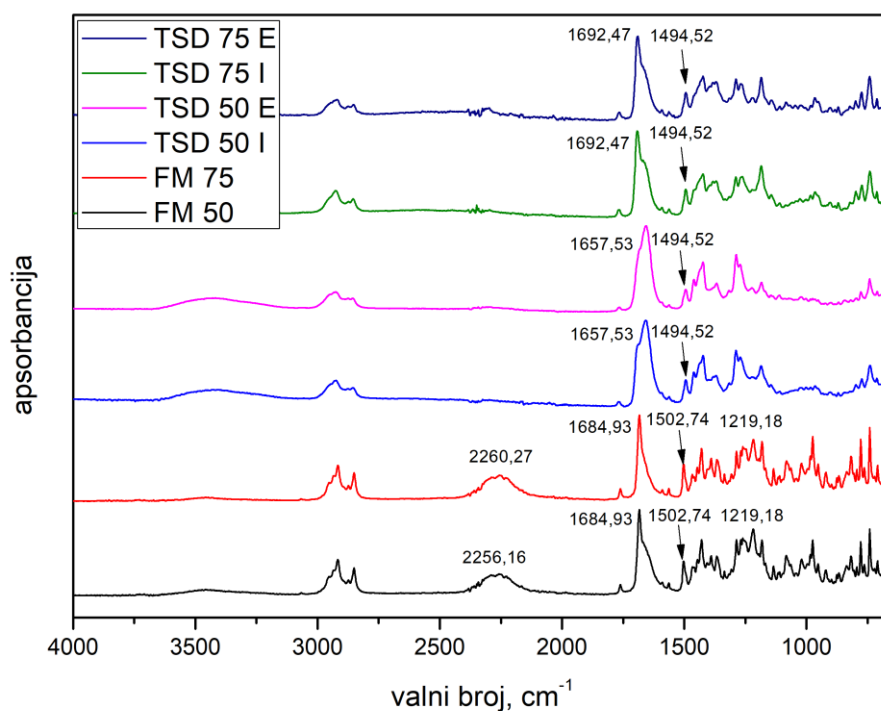
Na slici 5.3. prikazani su rezultati infracrvene spektroskopije s Fourierovim transformacijama za uzorke čistih komponenata: lurasidon-hidroklorida, poli(vinil-pirolidona) i natrijevog dodecil-sulfata.



Slika 5.3. FTIR spektri lurasidon-hidroklorida, poli(vinil-pirolidona) i natrijevog dodecil-sulfata.

Na FTIR spektru lurasidon-hidroklorida vidljiva je karakteristična apsorpcijska vrpca na 1685 cm^{-1} koja odgovara rastezanju C=O skupine unutar amidne veze te na 2252 cm^{-1} koja odgovara rastezanju N⁺-H veze. Apsorpcijska vrpca na 1503 cm^{-1} odgovara rastezanju C=C veze u aromatskom prstenu. Na FTIR spektru poli(vinil-pirolidona) može se uočiti apsorpcijska vrpca na 1654 cm^{-1} koja odgovara rastezanju C=O veze. Prema istraživanju Taylora i Zografija, karbonilna skupina povoljnija je za stvaranje vodikovih veza.³¹ Na FTIR spektru natrijevog dodecil-sulfata mogu se uočiti sljedeće karakteristične apsorpcijske vrpce: ona na 1215 cm^{-1}

označava S=O asimetrično rastezanje, ona na 1083 cm^{-1} označava S=O simetrično rastezanje, a ona na 990 cm^{-1} označava S-O rastezanje.

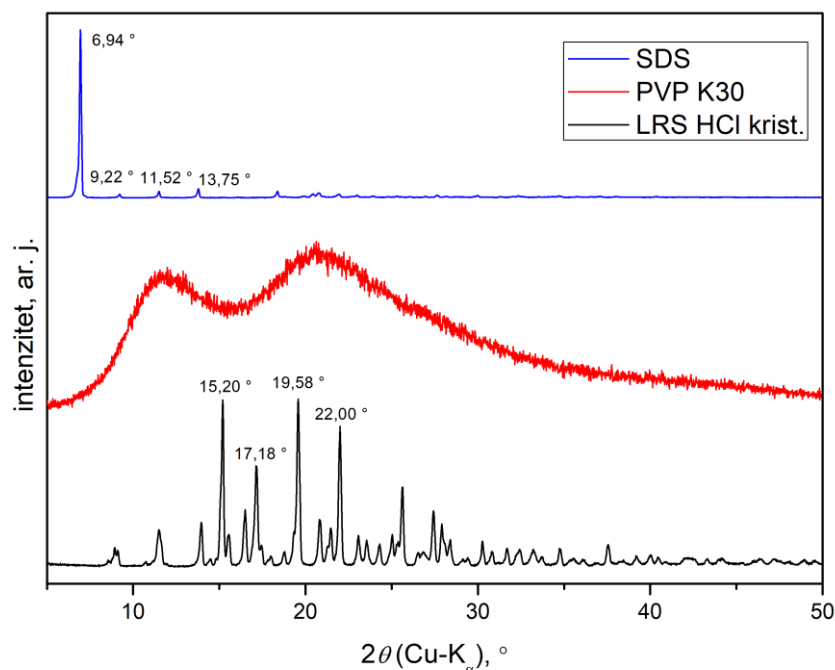


Slika 5.4. FTIR spektri pripremljenih ternarnih čvrstih disperzija i fizikalnih mješavina.

Na FTIR spektrima ternarnih čvrstih disperzija (slika 5.4.) vidljivo je da izostaje apsorpcijska vrpca na 2250 cm^{-1} karakteristična rastezanju $\text{N}^+\text{-H}$ veze u molekuli lurasidon-hidroklorida. Navedeno nije slučaj na spektrima fizikalnih mješavina, na kojima se također pojavljuju karakteristične apsorpcijske vrpce rastezanja karbonilne skupine u molekuli LRS HCl na 1685 cm^{-1} , odnosno na istoj vrijednosti kao i u slučaju ishodnog LRS HCl. Zaključuje se da nije došlo do interakcija djelatne tvari i ostalih komponenata unutar fizikalnih mješavina. Na spektrima ternarnih čvrstih disperzija vidljive su apsorpcijske vrpce na 1657 cm^{-1} koje odgovaraju rastezanju karbonilne skupine u poli(vinil-pirolidonu). Postoji mogućnost da je došlo do interakcije lurasidon-hidroklorida i natrijevog dodecil-sulfata vodikovom vezom.

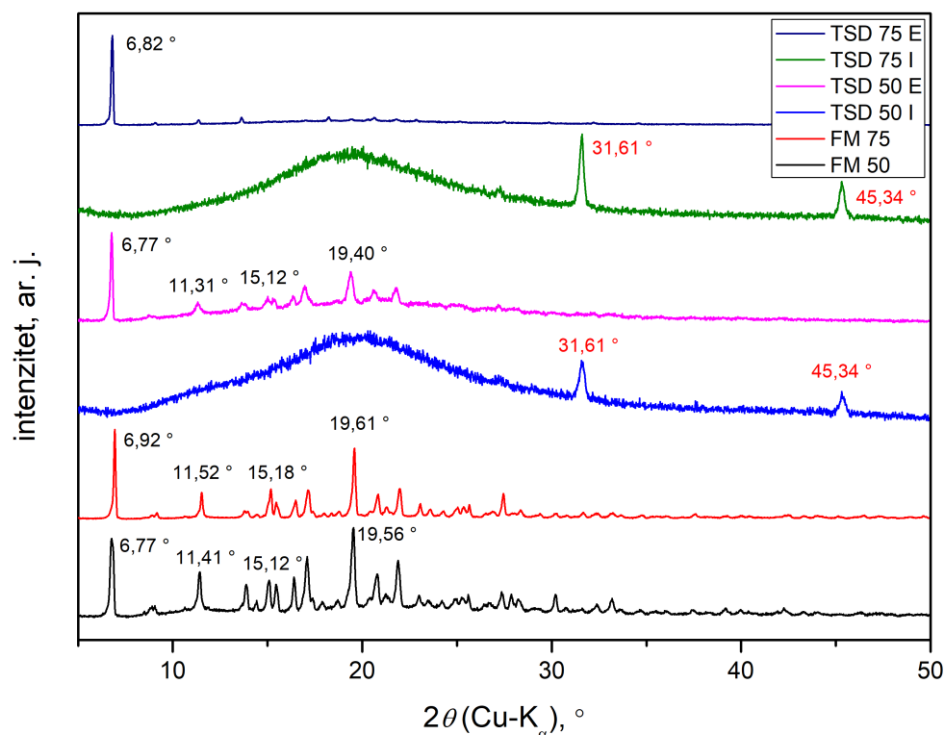
5.1.3. Podatci difrakcijske analize tvari – XRPD analiza

Rendgenska difrakcijska analiza praha korištena je kako bi se utvrdio fazni sastav čistih komponenti i pripremljenih čvrstih disperzija i fizikalnih mješavina. Na slici 5.5. prikazani su difraktogrami čistih komponenti (lurasidon-hidroklorida, poli(vinil-pirolidona) i natrijevog dodecil sulfata).



Slika 5.5. Difraktogrami lurasidon-hidroklorida, poli(vinil-pirolidona) i natrijevog dodecil-sulfata.

Na difraktogramu lurasidon-hidroklorida uočavaju se oštri difrakcijski maksimumi pri vrijednostima kuta difrakcije od $15,20^\circ$, $17,18^\circ$, $19,58^\circ$ i $22,00^\circ$ koji ukazuju na kristalni fazni sastav djelatne tvari. Na difraktogramu poli(vinil-pirolidona) ne uočavaju se oštri difrakcijski maksimumi što ukazuje na njegovu amorfnu strukturu. U slučaju natrijevog dodecil-sulfata uočavaju se pikovi pri vrijednostima kuta difrakcije od $6,94^\circ$, $9,22^\circ$, $11,52^\circ$ i $13,75^\circ$ koji su potvrda njegove kristalne strukture.



Slika 5.6. Difraktogrami ternarnih čvrstih disperzija i fizikalnih mješavina.

Na difraktogramima ternarnih fizikalnih mješavina (slika 5.6.) vidljivi su difrakcijski maksimumi svojstveni lurasidon-hidrokloridu i natrijevom dodecil-sulfatu. U slučaju čvrstih disperzija TSD 50 I i TSD 75 I ti difrakcijski maksimumi izostaju te je vidljivo prevladavanje polimernog nosača. Moguća je pojava razdvajanja faza, međutim novi difrakcijski maksimumi pri vrijednostima kuta difrakcije od $31,61^\circ$ i $45,34^\circ$ ne odgovaraju niti jednoj početnoj komponenti te mogu ukazati na potencijalnu interakciju između djelatne tvari i tenzida, degradaciju ili oksidaciju tenzida uslijed provedbe sušenja raspršivanjem. Na difraktogramima čvrstih disperzija TSD 50 E i TSD 75 E vidljivi su difrakcijski maksimumi svojstveni djelatnoj tvari i tenzidu, a intenzitet im varira ovisno o udjelu djelatne tvari u čvrstim disperzijama. Zaključuje se da uslijed pripreve čvrstih disperzija TSD 50 E i TSD 75 E nije ostvarena promjena faznog sastava djelatne tvari, tenzida i polimera.

5.2. Karakterizacija tableta za usta

Karakterizacija tableta za usta podrazumijeva primjenu niza metoda koje se koriste sa ciljem definiranja najpogodnijeg sustava za tabletiranje.

5.2.1. Ujednačenost masa tableta

Ujednačenost masa ispitana je na uzorku od deset nasumično odabranih tableta. U tablici 5.1. prikazane su vrijednosti masa deset tableta svakog pojedinog uzorka, srednja vrijednost masa i standardna devijacija.

Tablica 5.1. Rezultati ujednačenosti masa na uzorku od 10 tableta.

Uzorak	<i>m</i> , mg	Uzorak	<i>m</i> , mg	Uzorak	<i>m</i> , mg
TSD 50 I	123,4	TSD 50 E	149,6	FM 50	205,3
	123,6		151,0		202,0
	127,9		149,3		198,7
	135,7		165,3		201,2
	135,6		163,6		199,3
	129,2		154,0		201,5
	127,6		161,5		203,8
	132,9		163,9		196,0
	134,2		157,1		200,9
137,7	154,6	198,2			
Prosjeak	130,78	Prosjeak	156,99	Prosjeak	200,69
<i>s</i>	5,1	<i>s</i>	6,2	<i>s</i>	2,7

Uzorak	<i>m</i> , mg	Uzorak	<i>m</i> , mg	Uzorak	<i>m</i> , mg
TSD 75 I	127,7	TSD 75 E	149,2	FM 75	215,5
	198,1		159,1		216,4
	112,1		153,4		214,3
	163,8		147,7		219,6
	175,7		124,2		213,7
	126,1		125,2		213,8
	129,3		123,8		215,5
	124,4		158,7		213,4
	132,4		142,3		212,1
243,3	155,5	216,0			
Prosjeak	153,29	Prosjeak	143,91	Prosjeak	215,03
<i>s</i>	41,7	<i>s</i>	14,4	<i>s</i>	2,1

Ispitivanjem ujednačenosti masa tableta može se uočiti veliko odstupanje masa od očekivane vrijednosti za sve tablete koje sadrže ternarne čvrste disperzije. U slučaju tableta

koje sadrže fizikalne mješavine postignuta je zadovoljavajuća ujednačenost masa. Najveća odstupanja pokazuju uzorci TSD 75 I i TSD 75 E zbog većeg udjela natrijevog dodecil-sulfata u matrici tablete.

5.2.2. Ispitivanje raspadljivosti tableta

Testovi raspadljivosti provedeni su kako bi se detektiralo vrijeme potrebno za potpuno raspadanje pripremljenih tableta. Raspadljivost je testirana na ukupno šest tableta svakog uzorka.

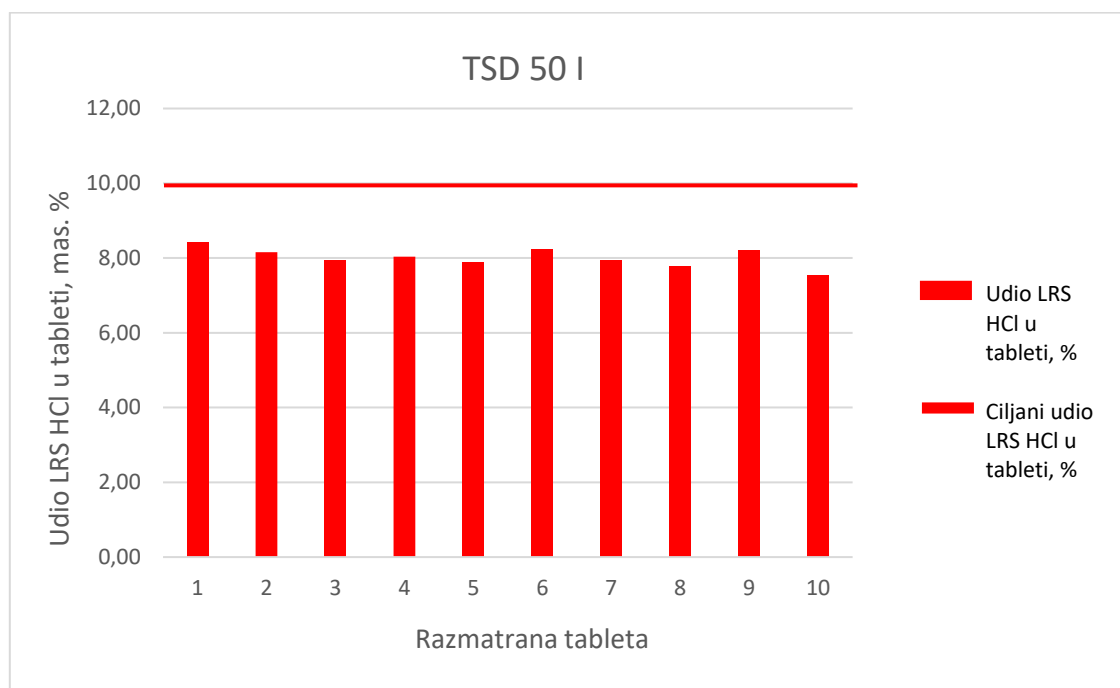
Tablica 5.2. Rezultati testova raspadljivosti na uzorku od 6 tableta.

Uzorak	<i>t</i>, min
TSD 50 I	3 – 17
TSD 50 E	5 – 10
TSD 75 I	3 – 15
TSD 75 E	2 – 7
FM 50	6 – 11
FM 75	6 – 10

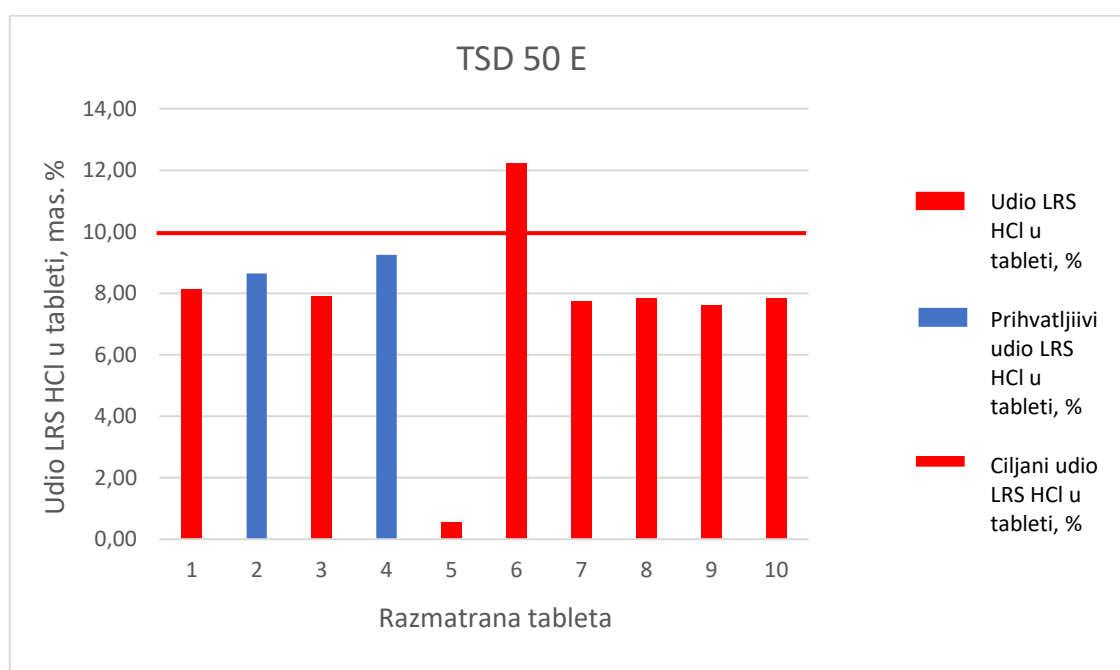
Iz tablice 5.2. vidljivo je da pripravljene tablete ne zadovoljavaju zahtjeve Europske farmakopeje koja tabletu definira kao raspadljivu ukoliko se uzorak tablete potpuno raspada bez primjene vode unutar 3 minute.¹⁴ Prema tome, tablete s ovako pripremljenim ternarnim mješavinama (disperzijama i fizikalnim mješavinama) ne mogu se klasificirati kao raspadljive tablete za usta. Pregledom rezultata za tablete koje sadrže binarne čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida i poli(vinil-pirolidona) uočeno je da dodatak polimera odlično utječe na svojstva raspadljivosti pa se ovi nedostadni rezultati pripisuju korištenju natrijevog dodecil-sulfata. Prema rezultatima testova raspadljivosti, najbolja svojstva tablete prikazuje uzorak TSD 75 E.

5.2.3. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tabletama

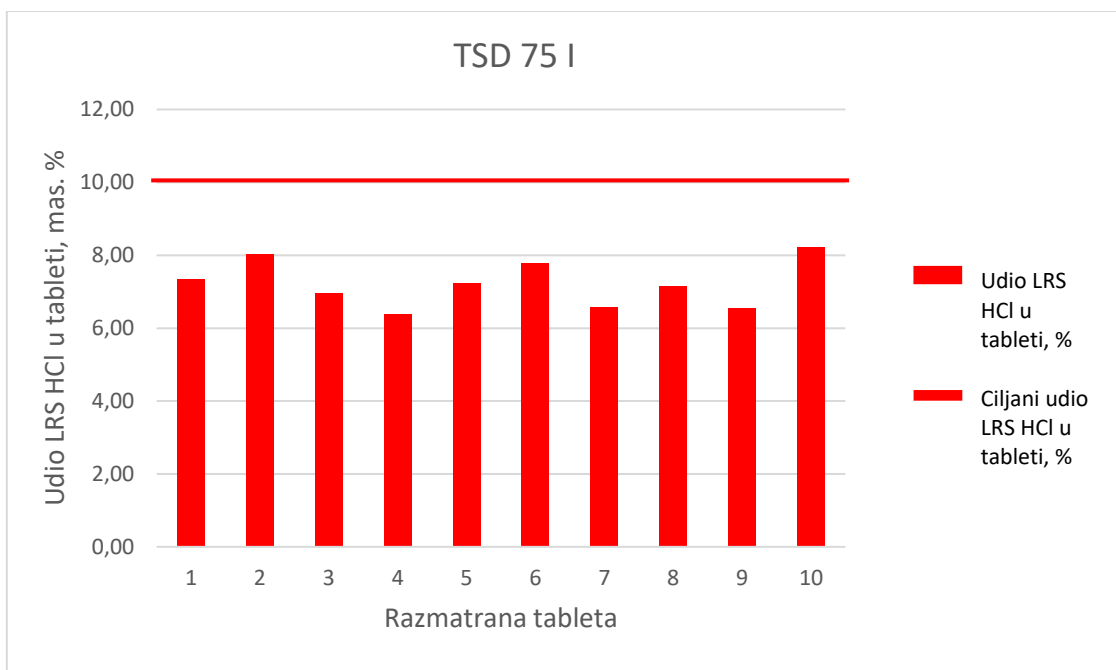
Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tableti ispitan je na uzorku od 10 tableta za sve uzorke primjenom UV-Vis spektrofotometrije, a dobiveni rezultati prikazani su slikama 5.7.-5.12. Ciljani udio djelatne tvari u svakoj tableti iznosio je 10 % od ukupne mase tablete. Treba uzeti u obzir da su mase tableta različite i da odstupaju od očekivanih 200 mg.



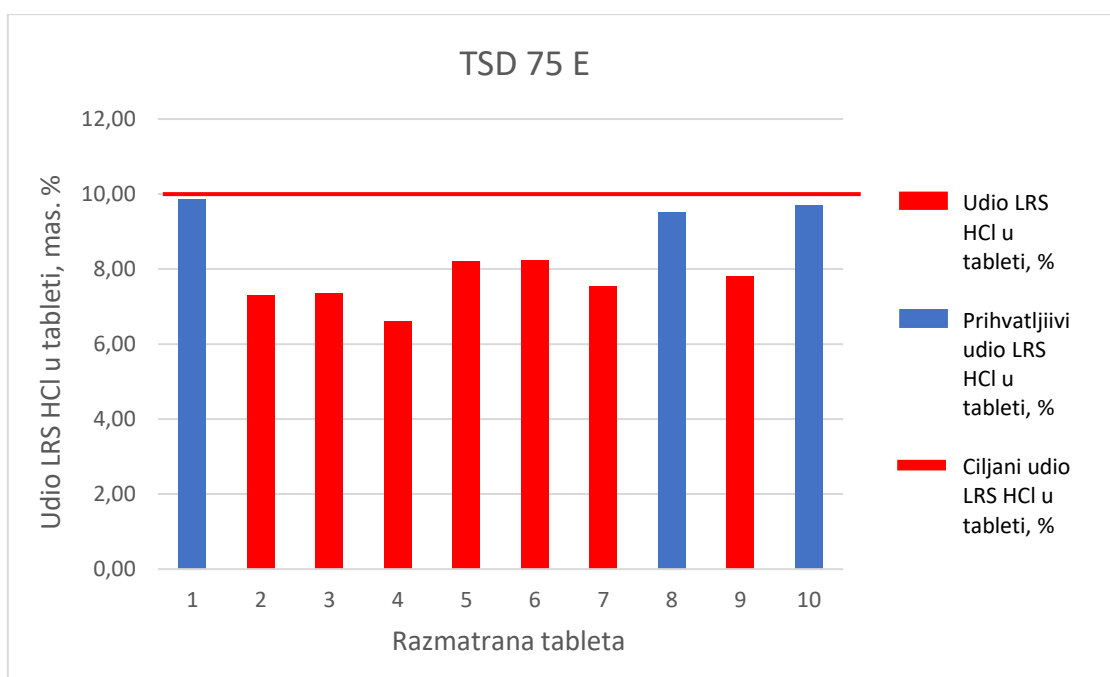
Slika 5.7. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tabletama uzorka TSD 50 I.



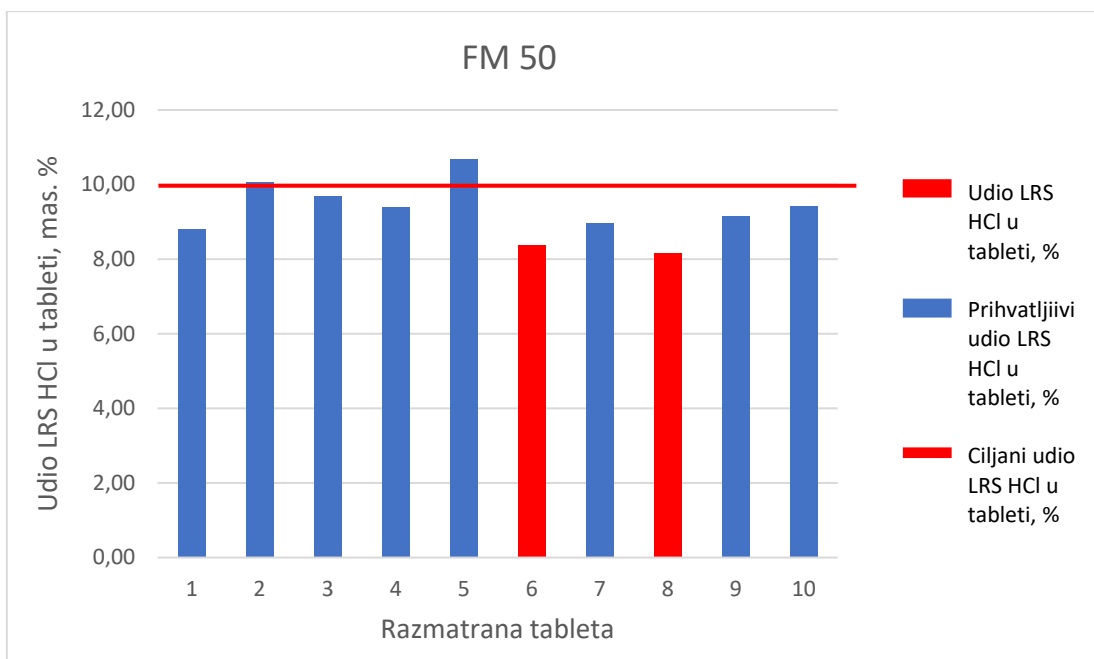
Slika 5.8. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tabletama uzorka TSD 50 E.



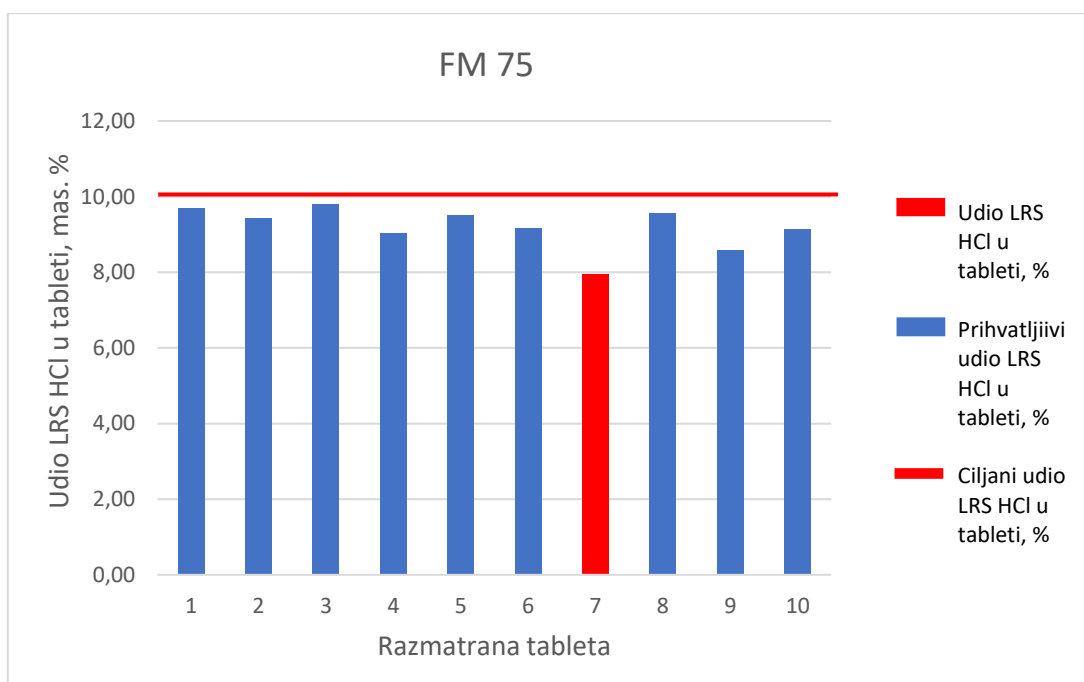
Slika 5.9. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tabletama uzorka TSD 75 I.



Slika 5.10. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tabletama uzorka TSD 75 E.



Slika 5.11. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tabletama uzorka FM 50.



Slika 5.12. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tabletama uzorka FM 75.

U tablici 5.3. dane su prosječne vrijednosti sadržaja lurasidon-hidroklorida u tabletama svih uzoraka, kao i vrijednosti standardnih devijacija.

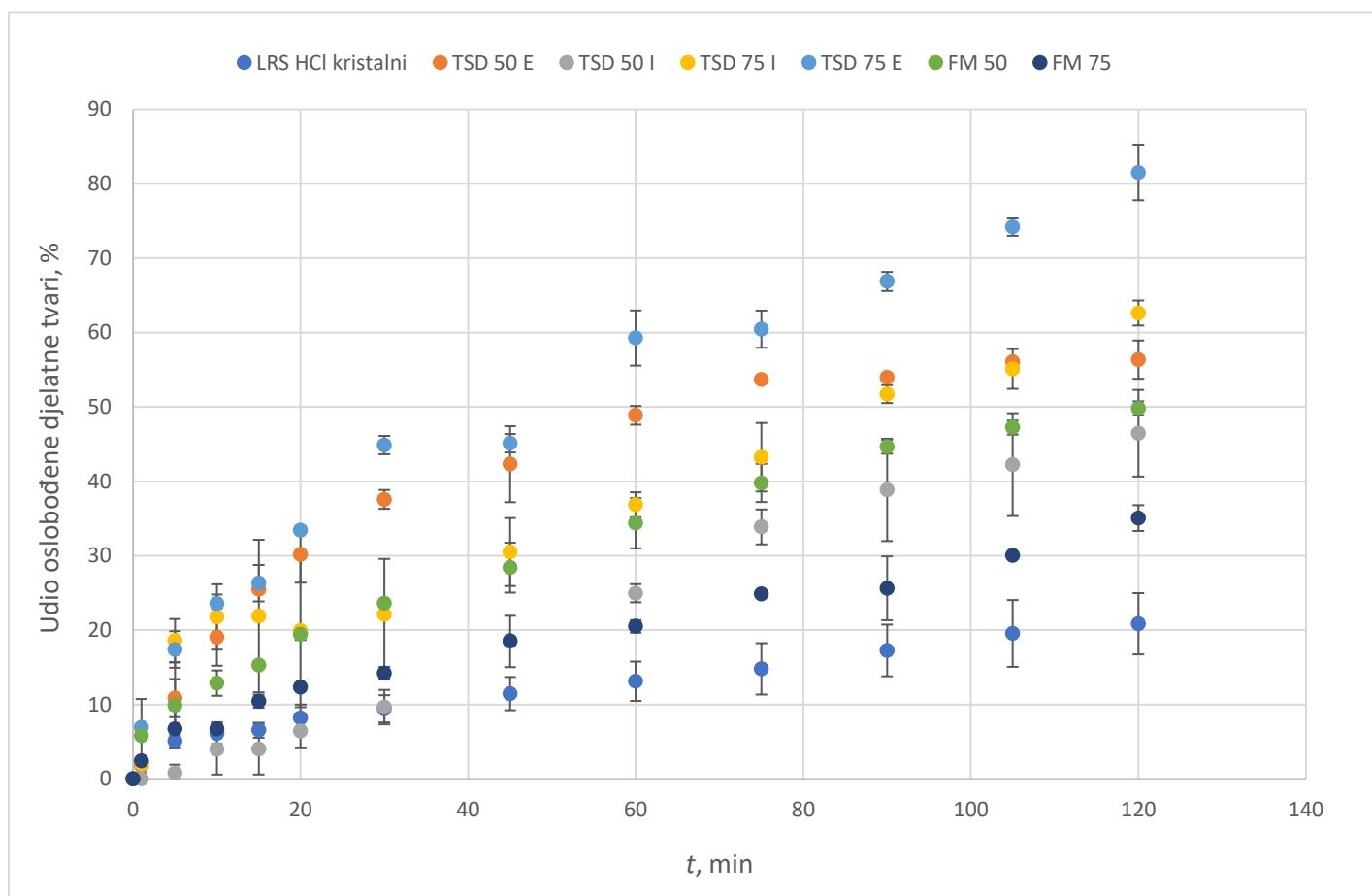
Tablica 5.3. Prosječne vrijednosti sadržaja lurasidon-hidroklorida u pojedinim uzorcima i standardne devijacije od aritmetičke sredine.

Uzorak	Prosječni sadržaj LRS HCl, %
TSD 50 I	8,01 ± 0,25
TSD 50 E	7,77 ± 2,89
TSD 75 I	7,22 ± 0,63
TSD 75 E	8,21 ± 1,12
FM 50	9,28 ± 0,76
FM 75	9,18 ± 0,57

Dobiveni rezultati nisu zadovoljavajući zbog velikih odstupanja od ciljanog sadržaja djelatne tvari u tabletama. Uzorak čiji je sadržaj djelatne tvari najbliži ciljanoj vrijednosti je FM 50, a slijedi ga uzorak FM 75. Kod tableta koje sadrže čvrste disperzije TSD 50 I i TSD 75 I, nastavno na rezultate rendgenske difrakcijske analize praha, potencijalnom interakcijom između lurasidon-hidroklorida i natrijevog dodecil-sulfata može se objasniti manja vrijednost sadržaja LRS HCl od ciljane zbog mogućeg nastanka nusprodukata. Niti jedna takva tableta od 10 ispitanih za svaki uzorak ne zadovoljava uvjete Europske farmakopeje. Rezultati za uzorke TSD 50 E i TSD 75 E ukazuju na dvije, odnosno tri tablete zadovoljavajućeg sadržaja djelatne tvari, uzevši u obzir da su njihove mase manje od očekivanih 200 mg. U slučaju tablete 5 uzorka TSD 50 E došlo je do eksperimentalne pogreške.

5.2.4. Profili oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta

In vitro testovima topljivosti utvrđeni su profili oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz uzoraka tableta unutar 120 minuta. Profili oslobađanja prikazani su na slici 5.13. Sve pripravljene tablete koje sadrže čvrste disperzije ili fizikalne mješavine pokazuju povećanu topljivost u odnosu na tablete koje sadrže ishodni LRS HCl.



Slika 5.13. Profili oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta koje sadrže čvrste disperzije, fizikalne mješavine i netretiranu djelatnu tvar.

Tablete koje sadrže TSD 50 I u početku otapanja pokazuju slabije rezultate u odnosu na one koje sadrže kristalni LRS HCl, međutim, nakon 30. minute, udio oslobođene djelatne tvari raste. Tablete TSD 50 E i TSD 75 E pokazuju veće udjele oslobođene djelatne tvari u odnosu na TSD 50 I i TSD 75 I. Zaključuje se da je udio oslobođene djelatne tvari s vremenom veći ukoliko se korištena površinski aktivna tvar dodaje eksterno u već pripravljenu čvrstu disperziju lurasidon-hidroklorida i poli(vinil-pirolidona). Grafički prikaz profila oslobađanja LRS HCl ukazuje na bolje rezultate dobivene za sve tablete koje sadrže ternarne čvrste

disperzije omjera djelatne tvari i polimera 75:25. Najbolji sustav je TSD 75 E, u slučaju kojeg je nakon 120 minuta došlo do oslobađanja približno 81 % djelatne tvari iz tablete.

Iz grafičkog prikaza uočava se da udjeli oslobođene djelatne tvari s vremenom prate isti trend za sustave FM 50 i FM 75, pri čemu su rezultati bolji za fizikalnu mješavinu omjera djelatne tvari i polimera 50:50.

6. ZAKLJUČAK

Sušenjem raspršivanjem pripravljene su ternarne čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida, poli(vinil-pirolidona) i natrijevog dodecil-sulfata u različitim masenim omjerima. Također, pripravljene su i ternarne fizikalne mješavine navedenih tvari.

Razlikovnom pretražnom kalorimetrijom detektirano je razdvajanje endotermnih minimuma taljenja djelatne tvari na uzorcima ternarnih disperzija. Takvi DSC termogrami potencijalno mogu ukazivati na moguće otapanje lurasidon-hidroklorida u polimernom nosaču ili na uspostavu interakcija između djelatne tvari i tenzida.

FTIR spektri ukazuju na mogućnost uspostave međumolekulskih interakcija između lurasidon-hidroklorida i natrijevog dodecil-sulfata vodikovom vezom u uzorcima ternarnih čvrstih disperzija.

Rendgenskom difrakcijskom analizom praha ne uočava se promjena faznog sastava djelatne tvari, tenzida i polimera za fizikalne mješavine i disperzije s eksternim dodatkom tenzida. Novi difrakcijski maksimumi koji ne odgovaraju niti jednoj početnoj komponenti za disperzije s internim dodatkom tenzida mogu ukazivati na potencijalnu interakciju između djelatne tvari i tenzida, degradaciju ili oksidaciju tenzida uslijed provedbe sušenja raspršivanjem.

Tablete s ternarnim čvrstim disperzijama i fizikalnim mješavinama po testu raspadljivosti ne udovoljavaju smjernicama *Ph. Eur* te se kao takve ne mogu klasificirati kao raspadljive tablete za usta.

Ostvaren je značajan porast topljivosti i brzine oslobađanja lurasidon-hidroklorida u tabletama koje sadrže ternarnu čvrstu disperziju u odnosu na tablete koje sadrže kristalni i netretirani lurasidon-hidroklorid. Svi pripremljeni sustavi pokazuju poboljšanu topljivost i oslobađanje djelatne tvari u odnosu na tablete koje sadrže ishodni lurasidon-hidroklorid. Pripravljene su tablete za usta s povećanom topljivošću djelatne tvari i bržim oslobađanjem lurasidon-hidroklorida iz konačnog dozirnog oblika.

7. LITERATURA

1. Zakon o lijekovima, NN 76/13, 90/14, 100/18
Mrežna stranica: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018_11_100_1931.html (pristup 13. svibnja 2022.)
2. E. R. Jacques, P. Alexandridis, Tablet Scoring: Current Practice, Fundamentals, and Knowledge Gaps: a Review, *Appl. Sci.*, 9 (2019) 1-31
3. Mrežna stranica: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/16102/Kako-lijek-djeluje-i-kako-se-unosi-u-organizam.html> (pristup 13. svibnja 2022.)
4. K. T. Savjani, A.K. Gajjar, J.K. Savjani, Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques, *ISRN Pharmaceutics* 195727 (2012) 1-10
5. V. R. Vemula, V. Lagishetty, S. Lingala, Solubility Enhancement Techniques, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* (2010) 41-51
6. R. Löbenberg, G. L. Amidon, Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50 (2000) 3-12
7. Y. Kawabata, K. Wada, M. Nakatani, S. Yamada, S. Onoue, Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications, *Int. J. Pharm.* 420 (2011) 1-10
8. C. Le-Ngoc Vo, C. Park, B.-J. Lee, Current trends and future perspectives of solid dispersions containing 5 poorly water-soluble drugs, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 85 (2013) 799-813
9. T. Vasconcelos, B. Sarmento, P. Costa, Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs, *Drug Discov. Today* 12 (2007) 1068-1075
10. N. Saffon, R. Uddin, N. H. Huda, K. B. Sutradhar, Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A review, *J. Appl. Pharm. Sci.* 1 (2011) 13-20
11. I. Filkova, L. X. Huang, A. S. Mujumdar, "Industrial Spray Drying Systems", *Handbook of Industrial Drying (Fourth Edition)*, Taylor & Francis, Boca Raton (2014) 191-225
12. M. Celik, S. C. Wendel, "Spray Drying and Pharmaceutical Applications", D. M. Parikh, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology (Second Edition)*, Taylor & Francis, U.S.A. (2005) 129-151
13. C. Anandharamakrishnan, S. Padma Ishwarya, *Spray Drying Techniques for Food Ingredient Encapsulation*, John Wiley & Sons, Ltd (2015)
14. *European Pharmacopoeia*, 5th ed., Council of Europe, Strasbourg (2006) 628
15. P. Nagar, K. Singh, I. Chauhan, V. Madhu, Y. Mohd, K. Azad, S. Rajat, G. Nandini, Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation, *J. Appl. Pharm. Sci.* 1 (4) (2011) 35-45
16. J. J. Hirani, D. A. Rathod, K. R. Vadalia, Orally disintegrating tablets: a review, *Trop. J. Pharm. Res.* 8 (2) (2009) 161-172
17. J. Kraemer, J. Gajendran, A. Guillot, J. Schichtel, A. Tuereli, Dissolution testing of orally disintegrating tablets, *J. Pharm. Pharmacol.*, 64 (2012) 911-918
18. T. Comoglu, E. D. Ozyilmaz, Orally disintegrating tablets and orally disintegrating mini tablets – novel dosage forms for pediatric use, *Pharm. Dev. Technol.*, 24 (2019) 902- 914
19. A. Garg, M. M. Gupta, Mouth Dissolving Tablets: a Review, *J. Drug Deliv.*, 3 (2013) 207-214
20. D. Jurašin, M. Dutour Sikirić, Primjena površinski aktivnih tvari u terapijskim sustavima, *Medicinski Vjesnik*, 42 (3-4) (2010) 181-212

21. H. Kušić, Tenzidi, Nastavni materijali, Zavod za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb (2018)
22. N. Glumac, N. Sakač, M. Remetović, M. Jozanović, N. Novotni-Horčička, Utjecaj površinski aktivnih tvari na okoliš, Stručni rad (2020) 3-13
23. N. Passerini, G. Calogerà, B. Albertini, L. Rodriguez, Mela granulation of pharmaceutical powders: A comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes, *Int. J. Pharm.*, 391 (2010) 177-186
24. Mrežna stranica: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lurasidone-hydrochloride>
(pristup: 24. srpnja 2022.)
25. M. Ankit, Y. Manish, C. Dinesh, S. Birendra, Enhancement of solubility of Lurasidone HCl using solid dispersion technique, *Jai. Nat. Uni.*, (2014) 632-637
26. Mrežna stranica: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N-Vinyl-2-pyrrolidone>
(pristup: 24. srpnja 2022.)
27. Mrežna stranica: <https://polymerdatabase.com/polymers/polyvinylpyrrolidone.html>
(pristup: 24. srpnja 2022.)
28. C. A. M. Bondi, J. L. Marks, L. B. Wroblewski, H. S. Raatikainen, S. R. Lenox, K. E. Gebhardt, Human and Environmental Toxicity of Sodium Lauryl Sulfate (SLS): Evidence for Safe Use in Household Cleaning Products, *Environmental Health Insights*, 9 (2015) 27-32
29. Mrežna stranica: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-dodecyl-sulfate>
(pristup 3. kolovoza 2022.)
30. M. Dürriegl, Priprava čvrstih disperzija za kontrolirano oslobađanje lijeka metodom sušenja raspršivanjem, Doktorska disertacija, Zagreb, Republika Hrvatska (2011) 17, 19, 26-28
31. R. H. Dave, H. H. Patel, E. Donahue, A. D. Patel, To evaluate the change in release from solid dispersion using sodium lauryl sulfate and model drug sulfatiazole, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 39 (10) (2013) 1562-1572
32. J. Skočibušić, J. Barbarić, K. Žižek, Povećanje brzine oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta za usta primjenom liofilizacije, *Kem. Ind.* 69 (13) (2020) 11-20
33. I. Škorić, Molekulska Spektroskopija, Nastavni tekst, Zavod za organsku kemiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb (2016) 3-8
34. N. Chieng, S. Rehder, D. Saville, T. Rades, J. Aaltonen, Quantitative solid-state analysis of three solid forms of ranitidine hydrochloride in ternary mixtures using Raman spectroscopy and X-ray powder diffraction, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 49 (2009) 18-25
35. Mrežna stranica: https://hr.wikipedia.org/wiki/Rendgenska_difrakcija_praha
(pristup 19. kolovoza 2022.)
36. M. Kovačić, Ispitivanje utjecaja površinski aktivne tvari na svojstva lijeka, Diplomski rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb (2021)

8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

- c - koncentracija djelatne tvari, ppm
- m - masa tablete, mg
- T - temperatura, °C
- t - vrijeme raspadljivosti tablete, min
- vrijeme oslobađanja djelatne tvari, min

Grčki simboli:

- λ - valna duljina zračenja, nm

Akronimi korišteni u radu:

<i>API</i>	- <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> , djelatna tvar
<i>BCS</i>	- <i>Biopharmaceutical Classification System</i> , Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima
<i>CMC</i>	- <i>Critical Micelle Concentration</i> , kritična micelizacijska koncentracija
<i>DSC</i>	- <i>Differential Scanning Calorimetry</i> , diferencijalna pretražna kalorimetrija
<i>FTIR</i>	- <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> , Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija
LRS HCl	- lurasidon-hidroklorid
<i>ODT</i>	- <i>Orally Disintegrating Tablet</i> , raspadljiva tableta za usta
PAT	- površinski aktivna tvar
<i>Ph. Eur.</i>	- <i>European Pharmacopoeia</i> , Europska farmakopeja
PVP	- poli(vinil-pirolidon)
<i>SDS</i>	- Sodium Dodecyl-sulfate, natrijev dodecil-sulfat
TPM 50	- ternarna fizikalna mješavina omjera djelatne tvari naspram polimera 50:50
TPM 75	- ternarna fizikalna mješavina omjera djelatne tvari naspram polimera 75:25
TSD 50 E	- eksterna ternarna čvrsta disperzija omjera djelatne tvari naspram polimera 50:50
TSD 50 I	- interna ternarna čvrsta disperzija omjera djelatne tvari naspram polimera 50:50
TSD 75 E	- eksterna ternarna čvrsta disperzija omjera djelatne tvari naspram polimera 75:25
TSD 75 I	- interna ternarna čvrsta disperzija omjera djelatne tvari naspram polimera 75:25
<i>XRPD</i>	- <i>X-ray Powder Diffraction</i> , rendgenska difrakcijska analiza praha